

# THESES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir  
le titre d'Ingénieur - Docteur

par

**Paul VERCIER**

Ingénieur - Chimiste E.C.I.L., Licencié es Sciences

---

1<sup>re</sup> Thèse

**Recherches Chimiques dans la Série  
des HYDROXY - 4 - COUMARINES**

2<sup>e</sup> Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

---

Soutenues le 16 Février 1952 devant la commission d'examen

MM. M. PRETTRE

Président

MENTZER

COLONGE

Membres du Jury

MEUNIER

1952



T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

pour obtenir

le titre d'INGENIEUR-DOCTEUR

par

Paul VERCIER

Ingénieur-Chimiste E.C.I.L.

Licencié ès-Sciences

-----:-----

Première Thèse

"RECHERCHES CHIMIQUES DANS LA SERIE DES HYDROXY-4-COUMARINES"

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

Soutenues le 16 Février 1952 devant la Commission d'examen :

M.M. PRETTE

Président

MENTZER

COLONGE

MEUNIER

)  
)  
)  
)  
)

Membres du Jury

===== : =====

1874

1874

1874

1874

1874

1874

1874

1874

1874



1874

1874

1874

1874

1874

1874

1874

1874

1874

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyen

M. DOUIN

Assesseur

M. EYRAUD , Calcul différentiel et intégral

Doyen Honoraire

M. LONGCHAMBON

Professeurs Honoraires

MM. VESSIOT

DULAC

VANEY

MM. MEUNIER

SIRE

FROMAGEOT

MM. LOCQUIN

de LARAMBERGUE

Professeurs

MM. LONGCHAMBON, Minéralogie

DOUIN , Botanique

DEJARDIN , Physique

SOLLAUD , Zoologie

THIBAUD , Physique expérimentale

EYRAUD , Calcul différentiel et intégral

THORAL , Géologie

DOEUVRE , Chimie organique

CORDIER , Physiologie

PRETTRE , Chimie industrielle

KUHNER , Botanique

COURTY , Chimie-Physique

AUTERAS , Chimie

MALECOT , Mécanique rationnelle

PARIS , Chimie minérale

BERNARD , Physique Générale

VIRET , Géologie

BENARD , Chimie

COLONGE , Chimie

Maîtres de Conférences et chargés de cours

MM. MEUNIER , Chimie Biologique

GILLES , Botanique

JANIN , Physique Générale

MOUSSA , Physique

WAUTIER , Biologie animale

Mme CHAIX , Chimie Physiologique

MM. BRACONNIER , Mathématiques

NIGON , Zoologie

MENTZER , Chimie Biologique

CUEILLERON , Chimie

Chargés de cours complémentaires

MM. DUFAY, Astronomie & Phys.Sup.

STRIFFLING, Météorologie

PELLETIER , Géologie

FIASSON , Zoologie

Mme FIASSON S., Zoologie

MM. GAUTHIER J., Chimie

MAZENOT , Géologie

GAUTHIER H , Géologie

MURET , Botanique

MESNARD , Physique

TRANCHAT , Physique

Secrétaire

M. ROUX



A Monsieur Ch. MENTZER

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Lyon

---

Hommage de respect et de vive gratitude



A MA MERE - A MON PERE

A MA MARRAINE



# A V A N T - P R O P O S

-----

Le présent travail a été effectué de 1948 à 1951 au laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Lyon .

.....

Avant de l'exposer , qu'il nous soit permis de témoigner à notre Maître , Monsieur Ch. MENTZER , notre vive reconnaissance pour l'enthousiasme avec lequel il a dirigé nos premiers pas dans la recherche.

Nous tenons également à exprimer à Monsieur Paul MEUNIER, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Lyon, directeur du laboratoire de Chimie Biologique, toute notre gratitude pour le bienveillant intérêt avec lequel il a suivi notre travail.

Nous remercions très vivement M.le Professeur PRETTE , pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre Jury , ainsi que Monsieur le Professeur COLONGE.

Nous sommes reconnaissants à nos Professeurs de l'Ecole de Chimie qui nous ont fait profiter de leurs conseils et de leur expérience, ainsi qu'à nos camarades de laboratoire pour leur serviabilité.

Nous ne saurions enfin oublier d'exprimer notre gratitude au Centre National de la Recherche Scientifique pour l'appui matériel qui a permis la réalisation de ce travail.

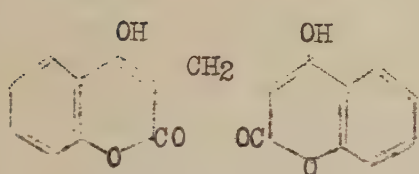
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-



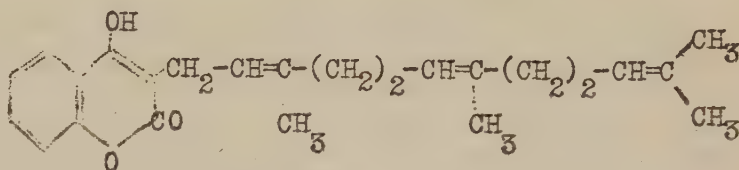
## I N T R O D U C T I O N

- - - - -

On connaît dès maintenant plusieurs composés naturels appartenant au groupe des hydroxy-4-coumarines substituées en position 3. Parmi ceux-ci, citons le dicoumarol (87), isolé du mélilot gâté, largement utilisé en clinique comme facteur anti-coagulant ; l'ammorésinol (85), retiré des résines végétales, et certains produits de dégradation de constituants présents dans l'écorce d'essences tropicales (19).



dicoumarol



ammorésinol

En 1942, Meunier et Mentzer (64) ont entrepris une série de recherches dans le but d'étudier les relations entre la structure chimique et l'activité antivitaminique K d'un certain nombre d'analogues structuraux du dicoumarol. Dans le cadre de ce programme, plusieurs nouveaux dérivés de l'hydroxy-4-coumarine ont été synthétisés par application de méthodes classiques décrites dans la littérature. Mais, en raison des difficultés d'accès à ces composés, Mlle Urbain et C. Montzer (95) posaient, en 1944, les bases d'une nouvelle méthode générale. C'est cette première publication qui a été reprise et développée dans le travail que nous présentons maintenant.

Les substances ainsi synthétisées ont été expérimentées biologiquement, tout d'abord comme anti-coagulants sur des animaux de laboratoire, ensuite, puisque les dérivés naturels sont souvent retirés des végétaux, on tant qu'inhibiteurs de la croissance de certaines plantes.

Notre exposé comprendra donc 3 parties :

- I°) la synthèse d'un certain nombre de représentants du groupe des hydroxy-4-coumarines substituées en 3 par action des phénols sur les esters maloniques monosubstitués.
- 2°) la vérification de la structure des composés ainsi synthétisés au moyen de méthodes de référence de la littérature.
- 3°) la partie biologique.

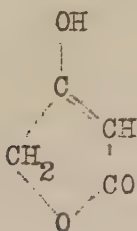


## H I S T O R I Q U E

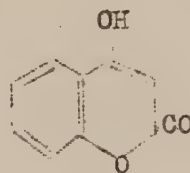
- - - - -

En examinant les différentes méthodes de préparation des hydroxy-4-coumarines indiquées dans la littérature , on s'aperçoit qu'elles peuvent se ranger en 5 groupes principaux.

La première en date n'apparaît qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle. C'est en effet en 1903 qu'Anschütz (4) généralisant la technique d'obtention de l'acide tétronique qu'il avait mis au point peu de temps auparavant , réalisait la synthèse de ce composé . Par action du chlorure de l'acide acétyl-salicylique sur un malonate d'éthyle sodé , il isolait le sel de sodium de l'hydroxy-4 carbéthoxy-3-coumarine , qui, une fois saponifié , fournissait l'acide benzo-tétronique . Remarquons de suite qu'une telle dénomination, qui rappelle l'origine de cette découverte et la similitude assez étroite de ses propriétés avec l'acide tétronique , n'en est pas moins impropre . Car l'acide tétronique , ou acide oxy-tétrique (ainsi nommé en raison de ses 4 atomes de carbone par Dumarçay (1880, 27) , ne comporte qu'un hétéro-cycle à 5 chaînons alors que celui de l'hydroxy-4-coumarine en possède 6, dont 2 sont communs avec le noyau aromatique .



acide tétronique



hydroxy-4-coumarine

Aussi rejeterons-nous , à l'exemple des auteurs qui nous ont précédés, ce terme ambigu d'acide tétronique pour ne conserver que le nom général d'hydroxy-coumarine.

Toute une série de composés substitués sur le noyau ont été synthétisés par Anschütz et ses élèves (5) .

A cette méthode , on peut rattacher la contribution apportée en 1927 par Heilbron et Hill (43) qui , bien que partant de matières premières assez différentes , s'inspiraient sensiblement du procédé Anschütz . Ils indiquaient en effet que l'acétyl-acétate d'éthyle sodé pouvait , par le même mécanisme , donner lieu à la formation d'hydroxy-4 coumarine et qu'il était également possible de fixer dans la molécule un groupement alcoyle en position 3 par l'utilisation d'un acétyl - acétate convenablement substitué.



Plus tard , Späth (85) en 1936 puis Ghosh (36) en 1947 montrèrent que le processus original d'Anschütz était généralisable et qu'un malonate d'éthyle C-substitué conduisait tout aussi simplement aux alcoyl-3-hydroxy-4-coumarines, même substituées sur le noyau benzénique . Voir encore Hultquist en 1948 (47) .

Signalons enfin le tout récent procédé de Wildi (1951, 100) qui est apparenté au même groupe de préparations .

En 1915 , une nouvelle voie d'accès à cette classe de composés a été décrite par Pauly-Lockemann (74) : la condensation interne, au moyen du sodium métallique , de l'acétyl-salicylate de méthyle . En raison des faibles rendements obtenus, ce procédé donna lieu à de nombreuses mises au point et améliorations de détail , surtout au cours de la dernière décade.

Ainsi Mentzer et Meunier (59) en 1943 , en utilisant la technique de Pauly-Lockemann non modifiée , montraient que les rendements devenaient très acceptables dans le cas où R est un reste alcoyle ( $\text{CH}_3$  ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  et  $n\text{-C}_3\text{H}_7$  ).

Tout à fait indépendamment de ces auteurs, mais un peu plus tard, l'école de Stahmann et Link se livrait à une étude systématique de la réaction en utilisant un solvant à haut point d'ébullition , ainsi que l'avaient proposé Jansen et Jensen (50) dès 1942 , et comme devait le faire Muller (70) en 1949-50 pour la synthèse des acides hydroxy-4-coumarines-3-acétique , 3-propionique et 3-butyrique . Link et Stahmann (86) examinèrent l'influence du solvant , de la température , du temps de réaction , des agents de condensation , du métal utilisé ainsi que celle des substituants aussi bien en position 3 que sur le noyau benzénique .

Notons encore la modification introduite par Shelton et Campen (82) en 1944 , par l'utilisation de l'alcoolate de Na sans solvant comme agent cyclisant à la place du sodium . Voir encore Hultquist (48) , 1948. Malgré ces quelques détails , les travaux systématiques de l'Ecole américaine portaient la méthode à son point de perfectionnement maximum.

Deux ans après Pauly-Lockemann , en 1917, Sonn (84) publiait à son tour une technique originale , inspirée par la méthode de Hoesch (45) pour la fabrication des cétones juxta nucléaires polyhydroxylées sur le noyau . Sur un polyphénol dissous dans l'éther , on fait réagir soit du malonitrile , soit de l'acide cyanacétique , soit son ester éthylique.

Quatre ans plus tard, Bauer et Schroder (14) reprenaient cette réaction , l'étudiaient à fond et en prescrivait les limites. Wang et Hu (97) en 1943 montrèrent qu'il était préférable d'opérer dans le toluène , tandis qu'Amiard et Allais (1) (1947) étudiaient l'application au cas de l'hydroxy-hydroquinone.



En 1944, fut publiée par Mlle Urbain et Mentzer (95) la méthode qui fera l'objet de ce travail.

La cinquième méthode qui apparait dans la littérature est due à Boyd et Robertson (1948) (19). Elle consiste à faire réagir le sodium métallique sur une orthoxyacétophénone en présence de carbonate d'éthyle. Leurs travaux ultérieurs (52, 79) étendaient la réaction à une multitude de composés substitués aussi bien en 3 que sur le noyau benzénique.

Ward et Blenkinsop (98) montraient qu'il était possible de remplacer le sodium métallique par de l'éthylate de sodium.

Rattachons enfin à ce procédé les travaux d'Anand et Venkataraman (1948, 2), qui synthétisent ces dérivés par cyclisation au sodium d'orthoxycétones O-carbéthoxylées.

---



## CHAPITRE I

## CONDENSATIONS MALONIQUES

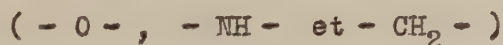
## Ière PARTIE : CONSIDERATIONS GÉNÉRALES

.....

Au cours de cette première partie, nous nous proposons de rappeler les considérations théoriques qui ont fourni l'idée de cette synthèse puis d'examiner l'évolution des techniques ainsi que les différents composés que nous avons préparés à l'aide de cette méthode.

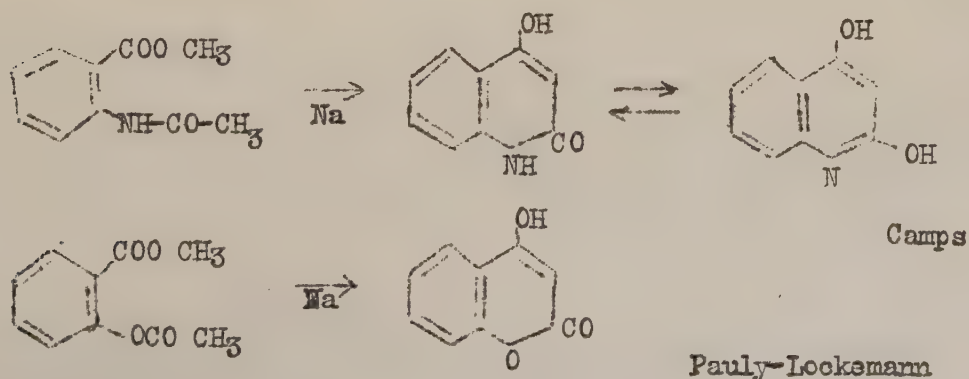
Notions théoriques

Les travaux effectués dans le domaine des relations entre la structure chimique et l'activité biologique ont mis en évidence la validité et la fécondité de concepts généraux tels que l'isomorphisme et l'isostérie. Ainsi, la "loi de déplacement d'action par hydrogénation" (Grimm) (41) montrait qu'il est possible d'interchanger dans une molécule organique les atomes ou groupes d'atomes suivants :



sans entraîner dans cette molécule des variations importantes des caractères physicochimiques.

Ainsi s'explique la parenté évidente de la synthèse des dihydroxy-2-4 quinoléines de Camps (21) avec celle des hydroxy-4 coumarines selon Pauly-Lockemann (74).



# THE HISTORY OF THE

## REPUBLIC OF THE UNITED STATES

OF AMERICA

The history of the United States is a story of the struggle for freedom and the pursuit of happiness. It is a story of the founding of a new nation, of the growth of a great empire, and of the triumph of the American dream. The story begins with the first settlers, who came to this land in search of a better life. They found a land of opportunity, a land where they could build a new life for themselves and their families. They found a land where they could be free, a land where they could be happy. They found a land where they could be Americans.

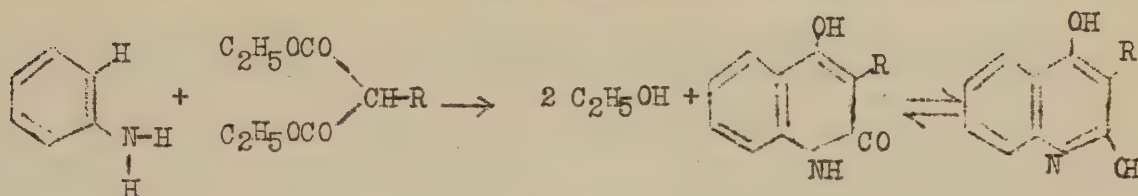
### THE FOUNDING OF THE NATION

The first settlers came to this land in the early 17th century. They were men of courage and vision, men who were determined to build a new life for themselves and their families. They found a land of opportunity, a land where they could be free, a land where they could be happy. They found a land where they could be Americans. The first settlers were men of courage and vision, men who were determined to build a new life for themselves and their families. They found a land of opportunity, a land where they could be free, a land where they could be happy. They found a land where they could be Americans.

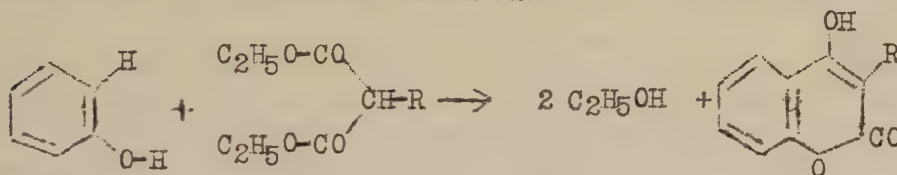
### THE GROWTH OF THE EMPIRE

The growth of the empire was a process of discovery and exploration. It was a process of building a new nation, of creating a new life for a new people. The growth of the empire was a process of discovery and exploration. It was a process of building a new nation, of creating a new life for a new people. The growth of the empire was a process of discovery and exploration. It was a process of building a new nation, of creating a new life for a new people.

Dans les réactions organiques, les phénols doivent donc, d'après ce principe, montrer les mêmes aptitudes réactionnelles que les amines aromatiques. C'est ainsi qu'en considérant la méthode de Baumgarten (15) de synthèse des hydroxyquinoléines substituées en 3 :



Mlle Urbain et Mentzer (95) ont été amenés à envisager l'action des phénols sur les malonates substitués :



Depuis les premiers essais, la méthode a subi de nombreuses modifications de détail.

### Evolution des techniques

#### I°) Examen des méthodes d'extraction

Toute recherche en vue du perfectionnement d'une technique organique doit nécessairement s'accompagner d'une égale amélioration des moyens mis en oeuvre pour séparer le composé désiré d'avec les matières premières de départ. Il convient en effet de se rendre compte d'une façon aussi précise que possible de l'efficacité de la méthode envisagée, à la fois par le produit condensé et par les quantités de produits de départ non encore transformés. Aussi examinerons-nous tout d'abord les étapes parcourues dans cette voie.

##### A) Méthode originale :

Au cours de leurs premiers essais, Mlle Urbain et C. Mentzer procédaient après réaction à une distillation de la masse réactionnelle. Ils récupéraient ainsi le phénol et le malonate mis en oeuvre. Le résidu était alors soumis à une microsublimation sous vide poussé qui leur permettait l'isolement de l'hydroxy-4-coumarine à un grand état de pureté.

##### B) Méthode par cristallisation :

La technique que nous avons utilisée en premier lieu consistait à porter à la glacière le mélange réactionnel jusqu'au début de cristallisation et, au besoin, à la provoquer par addition de solvants



appropriés . Malheureusement , un tel procédé laissait passer dans les eaux-mères des quantités très importantes d'hydroxy-4-coumarine entraînée par les goudrons qui souillaient le produit. Aussi les résultats annoncés se trouvent-ils souvent en dessous de la réalité.

C) Extraction avec une solution aqueuse de bicarbonate de soude :

En réfléchissant aux propriétés extrêmement acides de l'oxydrile situé en 4 dans les hydroxy-4-coumarines qui les rendent semblables à des acides organiques , il a été possible à D. Molho (96) d'imaginer une technique d'extraction plus sûre . En effet , toutes les hydroxy-4-coumarines substituées en 3 ou sur le noyau benzénique décomposent dès la température ordinaire une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium en donnant un sel de sodium soluble dans l'eau. Aussi , le mélange réactionnel , après refroidissement , est traité par un grand excès d'une telle solution à l'ébullition . On refroidit rapidement la masse colorée ainsi obtenue , puis on extrait avec de l'éther qui dissout pratiquement toutes les impuretés . Il est ensuite facile d'obtenir par acidification de la solution aqueuse un produit brut qui est essoré et séché à l'étuve jusqu'à cessation de perte de poids . La coumarine est suffisamment pure pour qu'il soit possible de calculer le rendement sur le poids obtenu au sortir de l'étuve (pas de réaction secondaire) . En effet , d'une façon générale, une seule recristallisation suffit à donner un composé qui, après une deuxième recristallisation , ne présente aucune élévation de son point de fusion.

D) Extraction au bicarbonate; examen de la couche étherée :

Enfin , dernier pas dans l'amélioration de cette technique, nous avons pensé à examiner les produits restant après extraction dans la couche étherée, en vue de rechercher la présence de produits secondaires de la réaction . Par la même occasion , nous avons pu isoler les composés de départ non transformés (phénol et malonate) et dresser ainsi des bilans pondéraux de l'opération .

Enfin , ce procédé a permis d'établir de façon précise les temps de contact exacts , évitant ainsi la formation supplémentaire de goudrons.

2°) Examen des techniques de condensation :

A) Technique originale : (méthode I )

Mlle Urbain et C. Mentzer ont préconisé dans leur première publication le chauffage à reflux des réactifs . Reprenant leurs indications , nous avons opéré ainsi :

Sur un ballon de 250 cm<sup>3</sup> à col étroit s'adapte , par un bouchon de liège , un réfrigérant ascendant dont la partie supérieure est protégée contre l'humidité par une ampoule à Cl<sub>2</sub>Ca . Le récipient contenant les réactifs préalablement déshydratés au benzène est placé dans un bain métallique porté à une température de 200-250° suffisante pour les maintenir à douce ébullition pendant une période d'environ 48 h. Les rendements sont de l'ordre de 45 à 50 % . Mais nous nous sommes rapidement aperçus que cette manière d'opérer présentait de



graves inconvénients . En effet , au contact prolongé des vapeurs de phénol à haute température , le bouchon de liège est attaqué peu à peu; les particules ainsi entraînées, en retombant dans le mélange réactionnel, souillent le produit et rendent plus difficile la purification ultérieure.

#### B) Chauffage avec rodage et long tube (méthode 2)

Nous avons alors pensé remplacer le système précédent par un autre où l'inconvénient indiqué ci-dessus est supprimé par l'emploi d'un rodage . Par suite, l'appareillage a été modifié de la façon suivante : On utilise un ballon de 50 cm<sup>3</sup> auquel on adapte un tube rodé en verre de 1 mètre de longueur et de 10 mm de diamètre intérieur . Mais lorsqu'on reprend les condensations dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment ( 3 jours à 250° après dessiccation azéotropique), on constate que les rendements ont beaucoup diminué . Ils ne sont plus que de 17 à 20 % de la théorie et ces résultats se reproduisent au cours de nouveaux essais.

Diverses expériences ont été alors entreprises en vue de préciser ces observations , d'interpréter les faits afin de savoir d'où provenaient ces anomalies.

#### a- Cinétique de la réaction :

Le mélange réactionnel usuel est placé pendant 24 heures au bain métallique à 250°, puis il est refroidi . De la solution encore claire , mobile , on prélève une partie aliquote sur laquelle on procède à l'extraction au bicarbonate de sodium . La même expérience est répétée après un nouveau chauffage de 24 heures à la même température (soit après 48 h. de réaction) et enfin après 72 h. de chauffage . Nous avons alors observé que , dans le premier prélèvement effectué 24 h. après la mise en route , aucun trouble n'apparaît dans les solutions bicarbonatées, tandis que les couches étherées contiennent encore un pourcentage élevé du malonate non transformé . Après 48 h. on n'observe qu'un léger trouble dans le bicarbonate ; après repos et séjour à la glacière , seuls quelques milligrammes de la coumarine correspondante sont isolés . Dans l'éther , on retrouve encore environ la même quantité de malonate que pour le premier prélèvement . Enfin , au bout du 3ème jour , l'allure de la réaction devient normale, c'est-à-dire que l'extraction par la solution de bicarbonate fournit la coumarine dans les proportions attendues ( 20 %, compte tenu des prélèvements effectués). Par contre , l'éther ne contient plus que de faibles quantités du malonate de départ . Plutôt qu'un poids exact dans les récupérations des couches étherées, en raison des pertes résultant des nombreuses manipulations par rapport aux faibles masses mises en jeu , notons surtout qu'après 24 et 48 h. les quantités de malonate retrouvées sont sensiblement les mêmes .

Le "temps de latence" a été interprété au début comme une période au cours de laquelle se formaient les précurseurs de la condensation. Mais aucune évidence de tels intermédiaires n'ayant pu être établie, nous avons pensé que ce "retard" était nécessaire pour amener les molécules des corps réagissants à un état d'excitation nécessaire à la combinaison : soit en agissant sur le phénol , en mobilisant les deux atomes d'H sur la fonction et en ortho de celle-ci , soit au contraire



en provoquant une scission au niveau du  $-O-C_2H_5$  dans le malonate substitué. Nous verrons un peu plus loin que, dans une certaine mesure tout au moins, cette conception était erronée.

b- Usage de résidus de distillation du phényl-malonate :

Puisqu'aucune précision ne pouvait provenir des expériences précédentes pour expliquer l'abaissement des rendements observé en utilisant le rodage et le long tube, nous nous sommes demandés si cette anomalie ne provenait pas en premier lieu du malonate utilisé. Le premier échantillon que nous avons préparé par la méthode de Wislicenus (101) avait été recueilli entre  $158^\circ$  et  $162^\circ$ , sous une pression de 10 mm. alors que les nouveaux échantillons bouillaient à  $158-159^\circ/10$  mm. Nous avons alors pensé à la présence d'un composé plus actif dans la fraction  $159-162^\circ/10$  mm.

Pour vérifier cette hypothèse, du méthyl-malonate d'éthyle brut a été rectifié entre  $158$  et  $159^\circ$  sous 10 mm et les résidus de distillation, une huile brune, ont été séparés. A un mélange préparé avec le malonate ( $E_{\text{bull } 10} = 158-159^\circ$ ), on a ajouté  $1 \text{ cm}^3$  des queues de distillation ci-dessus : l'amélioration du rendement a été sensible puisqu'on est parvenu à 58 % de la théorie en phényl-3-hydroxy-4-coumarine. Nous verrons cependant un peu plus loin que cette hypothèse est également à rejeter et que ce fait peut très facilement s'expliquer à l'aide des observations suivantes.

c- Usage d'un réfrigérant au sommet du long tube :

Au même moment, les recherches systématiques entreprises sur les condensations du méthyl-malonate d'éthyle avec les phénols faisaient apparaître au cours des opérations une perte de poids entre les quantités mises en jeu et les quantités récupérées bien supérieure aux erreurs d'expérience et aux pertes diverses dues aux manipulations. Cette diminution de poids ne pouvait provenir que de la disparition d'un composé formé au cours de la réaction. L'examen de celle-ci a montré que le seul produit qui, à notre connaissance du moins, pouvait se volatiliser ainsi était l'alcool.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons mis en route deux opérations identiques, la première étant traitée dans les conditions ordinaires, la seconde comportant au sommet du tube de verre un petit réfrigérant à eau. Les deux ballons étaient placés dans le même bain métallique. Après action, on observe que le liquide du premier récipient s'est épaissi sensiblement : il cristallise à la glacière et donne, par extraction au bicarbonate, la méthyl-3-hydroxy-4-coumarine avec un rendement de 20 %. Par contre, le deuxième ballon (avec le réfrigérant) contient une masse réactionnelle beaucoup plus mobile ; par séjour à la glacière, il ne donne lieu à aucune précipitation ; l'extraction au bicarbonate ne donne que 4 % de la théorie de cette même méthyl-3-hydroxy-4 coumarine. Cette observation fondamentale met donc en évidence, comme on pouvait s'y attendre, la formation de l'alcool et la nécessité de l'éliminer du milieu réactionnel (62).

Comme conséquence immédiate de ce fait, on doit considérer la



réaction de condensation malonique comme un équilibre :



(nous discuterons par ailleurs les autres conséquences de ce fait).

d- Interprétation des faits précédents :

Par suite , la totalité des anomalies observées jusqu'ici peut s'expliquer à la lumière de cette hypothèse.

En effet , dans le cas de la technique originale qui utilise le réfrigérant ordinaire et un bouchon de liège , l'attaque du bouchon par les vapeurs de phénol le rend rapidement perméable . Au bout de quelque temps , l'alcool diffuse à mesure de sa formation : l'équilibre est déplacé dans le sens de la formation de coumarine, et la réaction s'effectue avec de bons rendements . Par contre , quand on remplace ce système par un rodage , les fuites d'alcool deviennent plus difficiles (diminution du rendement) mais non impossibles , en raison de la nature du réfrigérant employé . Le refroidissement par l'air ambiant est en effet assez efficace pour provoquer la condensation des vapeurs de phénol et d'ester malonique qui auraient tendance à s'échapper, mais ne permet pas de retenir l'alcool éthylique. On comprend alors le rôle joué par le réfrigérant supplémentaire installé au sommet du long tube : il réduit les pertes par évaporation en condensant l'alcool.

En ce qui concerne les queues de distillation , on s'aperçoit qu'elles ont pour conséquence d'élever le point d'ébullition du mélange réactionnel . Ainsi le départ d'alcool est favorisé.

Enfin cette hypothèse de la présence de l'alcool permet d'attribuer à sa vraie cause le "temps de latence" : au cours des premières heures , l'alcool formé (même quelques traces) dans la réaction reste en contact avec les corps de départ et ainsi la réaction ne peut se poursuivre . Mais à la longue , un peu d'alcool s'échappe par le sommet du tube et il est possible d'obtenir l'hydroxy-coumarine mais en moins grande quantité qu'avec la méthode N°I .

C) Distillation de l'alcool (méthodes 3 )

a) les appareillages :

Dans le but d'améliorer la réaction à l'aide des données établies précédemment , on a remplacé l'appareillage précédent par un système où l'alcool est éliminé au fur et à mesure de sa formation. Un ballon de 50 cm<sup>3</sup> est alors équipé avec une sorte de colonne Darzens par l'intermédiaire d'un rodage . A l'extrémité supérieure , un thermomètre permet de contrôler le départ de l'alcool : sur le bras latéral est adapté un ballon récepteur refroidi par un courant d'eau.



Le liquide recueilli dans ce récepteur, traité à l'ébullition avec du phényl isothiocyanate en proportion moléculaire, fournit du phényl-thiocarbamate d'éthyle dont le mélange avec un échantillon préparé par une méthode sûre ne présente aucun abaissement du point de fusion. Nous avons donc bien affaire à l'alcool éthylique.

L'ensemble est placé de la même manière que précédemment dans un bain métallique porté à la température désirée.

Mais cette technique présente le défaut de ne pas effectuer un fractionnement des vapeurs suffisamment puissant : la température de distillation ne reste pas constante et la moindre surchauffe provoque la distillation du phénol. Aussi avons nous utilisé un autre appareil (méthode 3 bis) dans lequel on a cherché à rendre plus efficace la séparation des vapeurs. La colonne Darzens est remplacée par une colonne Gadaskin s'adaptant directement sur le ballon par un rodage. Elle est conçue de façon à pouvoir recevoir un déphlegmateur en vue de l'utilisation d'un vide léger (de l'ordre de 200 mm). Dans ces conditions, la température de distillation demeure à 78° au cours de l'opération.

#### b) Résultats :

L'amélioration qui résulte de cette technique se traduit à la fois par une diminution du temps de contact des réactifs et par une augmentation des rendements. Les résultats pour la phényl-3-hydroxy-4 coumarine se trouvent consignés dans le tableau ci-dessous.

TABEAU I

| Méthode utilisée | Temps de contact (en heures) | Température du bain métallique | Rendements % |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| 1                | 72                           | 250-260°                       | 43           |
| 2                | 72                           | 250°                           | 17           |
| 3                | 3 1/4                        | 250-255°                       | 30           |
| 3                | 5                            | 250-300°                       | 75           |
| 3                | 6                            | 250-300°                       | 47           |
|                  | sans dessiccation au benzène |                                |              |
| 3                | 7                            | 250-275°                       | 77           |
| 3bis             | 3 1/2                        | 250-335°                       | 80           |
| 3bis             | 5                            | 250-350°                       | 90           |

Ces progrès sont confirmés pour la synthèse des phényl-3-hydroxy-4-coumarines substituées sur le noyau benzénique par divers radicaux en positions différentes :



TABLEAU II

| Phényl-3-hydroxy-<br>4-coumarine | Méthode<br>utilisée | Conditions<br>opératoires |          | Rdt<br>% |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|----------|----------|
| Méthyl-7                         | I                   | 72 h.                     | 200°     | 47       |
|                                  | 3                   | 3 h.                      | 350°     | 82       |
| Méthyl-8                         | I                   | 72 h.                     | 250°     | 3        |
|                                  | 3                   | 3 h.                      | 300-370° | 78       |
| Méthoxy-8                        | 2                   | 45 h.                     | 300-320° | 3        |
|                                  | 3                   | 6 h.                      | 250-400° | 15       |
| diméthyl-5-8                     | 2                   | 100 h.                    | 250°     | 7        |
|                                  | 3                   | 3 h.                      | 250-375° | 54       |

## 3°) Conclusion :

.....

En mettant en évidence le rôle de l'alcool et en donnant des indications sur la manière de l'éliminer, les techniques ont permis de montrer que la méthode de condensation malonique est générale et quantitative. Deux inconvénients majeurs qui l'entachaient dans ses débuts ont pu être ainsi évités : les temps de réaction trop longs et les rendements médiocres.

Ainsi améliorés, cette synthèse peut rivaliser aisément, ainsi que nous le verrons au Chapitre II, avec les méthodes classiques d'obtention des hydroxy-4-coumarines substituées en position 3, et même dans certains cas, présenter en sa faveur de sérieux avantages.

Composés synthétisés par cette méthode

Après avoir exposé les techniques d'obtention et d'extraction, nous allons maintenant résumer dans un tableau les principaux dérivés du groupe des hydroxy-4-coumarines que nous avons synthétisés.

La première colonne indique, au sein d'une même famille, les substituants variables avec le chiffre de leur position dans le noyau coumarinique. Les chiffres romains renvoient aux figures dans la suite du texte ; les chiffres arabes entre parenthèses signalent que certains composés ont été préparés auparavant et renvoient à la référence de la littérature. Les autres dérivés sont des composés nouveaux, soit publiés dans nos communications, soit non encore publiés.

Dans la deuxième colonne, on a donné les rendements maxima obtenus, avec référence à la technique utilisée, calculés à partir



de l'ester malonique mis en jeu . Ces rendements représentent le poids d'hydroxy-4-coumarine brute et sèche , isolée après extraction au bicarbonate . Les chiffres entre parenthèses signalent des rendements calculés en tenant compte des récupérations.

A la suite, figure la valeur des points de fusion des coumarines et de leurs dérivés acétylés en 4 (Points de fusion non corrigés, instantanés , déterminés à l'aide du bloc Maquenne).

Enfin , la dernière colonne est consacrée aux valeurs de l'absorption de ces dérivés et de leurs acétates dans l'Ultra-Violet, déterminées au spectrophotomètre de Beckman (\*) . Les chiffres indiquent la longueur d'onde à laquelle sont situées la ou les densités optiques maxima . Le spectre a généralement été déterminé entre 230 et 350 mμ en solution dans l'alcool à 95° spectroscopiquement pur . Les solutions étudiées contiennent sensiblement 2 mg dans 100 cm<sup>3</sup> de solvant . On a effectué des mesures qualitatives sans calculer les valeurs de la densité optique maximum (  $E \frac{1\%}{1\text{cm}}$  pour une longueur d'onde donnée ). Nous avons en effet observé qu'au cours de recristallisations successives, l'intensité relative des maxima d'absorption pour un même composé varie. La valeur de la densité optique maximum a été déterminée à titre de référence pour la phényl-3-hydroxy-4-coumarine après 3 recristallisations dans l'alcool (deux cristallisations troublées , une cristallisation lente), à la concentration de 2 mg pour 100 cm<sup>3</sup> de solvant .

### TABIEAU III

( voir pages suivantes)

---

(\*) Nous remercions ici MM. J. Jouanneteau, R. Mallein et G. Zwingelstein qui nous ont aidés dans la détermination de ces spectres.





TABLEAU III

| Hydroxy-4-coumarine | Rendements obtenus<br>suivant méthodes : |        |    | P.F.<br>coumarine | P.F.<br>acétate | Valeur de l'absorption<br>dans l'U.V |         |
|---------------------|------------------------------------------|--------|----|-------------------|-----------------|--------------------------------------|---------|
|                     | I.                                       | 2.     | 3  |                   |                 | coumarine                            | acétate |
| I°) Phényl-3        |                                          |        |    |                   |                 |                                      |         |
| I Phényl-3 (74)     | 43                                       | 17     | 90 | 237°              | 183°            | 287                                  | 290 325 |
| II Méthyl-6         | 45                                       | -      | -  | 195°              | 169-170°        | 288                                  | 290 325 |
| III Méthyl-7        | 47                                       | -      | 82 | 225°              | 155             | 290                                  | 300 323 |
| IV Méthyl-8         | 3                                        | -      | 78 | 226°              | 167°            | 255                                  | 295     |
| V Méthoxy-6         | -                                        | -      | 78 | 223°              | 138°            | 270                                  | 290 347 |
| VI Méthoxy-7 (19)   | -                                        | 72     | -  | 207°              | 168°            | 317                                  | 327     |
| VII Méthoxy-8       | -                                        | 3      | 15 | 198°              | 156°            | 250                                  | 250 302 |
| VIII Hydroxy-6      | -                                        | 31     | -  | 263°              | 198°            | 290                                  | 332     |
| IX Hydroxy-7 (19)   | -                                        | 77     | -  | 285°              | 210°            | 321                                  | 313     |
| X Hydroxy-8         | -                                        | -      | -  | non obtenu        |                 |                                      |         |
| XI Benz o-7-8       | -                                        | 41     | -  | 267°              | 214°            | 250 275                              | 275 320 |
| XII Benz o-6-7      | -                                        | 45     | -  | 199°              | 212°            | 355 410                              | 355 430 |
| XIII Diméthyl-5-7   | -                                        | 45(62) | -  | 213°              | 184°            | 297                                  | 308     |
| XIV Diméthyl-5-6    | -                                        | 18     | -  | 227°              | 172°            | 297                                  | 296 328 |
| XV Diméthyl-7-8     | -                                        | 21     | -  | 231°              | 180°            | 290                                  | 300 325 |
| XVI Diméthyl-6-8    | -                                        | 25     | -  | 212°              | 147°            | 295                                  | 295 318 |
| XVII Diméthyl-5-8   | -                                        | 7      | 64 | 238°              | 168°            | 315                                  | 310     |

|                           |   |        |   |          |             |                    |     |     |
|---------------------------|---|--------|---|----------|-------------|--------------------|-----|-----|
| XVIII Triméthyl-5-7-8     | - | 41     | - | 230°     | -           | -                  | 300 | -   |
| XIX Propoxy-6             | - | 27     | - | 171°     | 123°        | 283                | 325 | 337 |
| XX Propoxy-7              | - | 20     | - | 185°     | 208°        | 271                | 265 | 320 |
| XXI Méthyl-5-iso-propyl-8 | - | 21     | - | 151°     | -           | -                  | 298 | -   |
| XXII Chloro-6             | - | 15     | - | 247°     | -           | -                  | 273 | -   |
| 2°) Méthyl-3              | - | -      | - | -        | -           | -                  | -   | -   |
| XXIII Méthyl-3 (43)       | - | 60(67) | - | 231°     | 154°        | 270                | 281 | 310 |
| XXIV Méthyl-7             | - | 25(31) | - | 227°     | 131°        | 278                | 280 | 303 |
| XXV Méthyl-8              | - | 21(23) | - | 199°     | 172°        | 275                | 286 | 310 |
| XXVI Méthoxy-6            | - | 13(20) | - | 221-222° | 167-168°    | 270                | 285 | 340 |
| XXVII Méthoxy-7 (19)      | - | 37(62) | - | 223°     | 135°        | 291                | 286 | 316 |
| XXVIII Hydroxy-6          | - | 10(13) | - | 285°     | -           | -                  | 280 | -   |
| XXIV Hydroxy-7 (85)       | - | 77     | - | 303°     | 181 et 155° | 280                | 309 | 311 |
| XXX Benz-o-7-8            | - | 19(28) | - | 277°     | 192°        | 275                | 255 | 307 |
| XXXI Benz-o-6-7           | - | 18(30) | - | 257°     | 177°        | produit très impur | 320 | 320 |
| 3°) (Naphtyl-1)3          | - | -      | - | -        | -           | -                  | -   | -   |
| XXXII (Naphtyl-1)3        | - | 60     | - | 222°     | -           | -                  | 282 | -   |
| XXXIII Méthyl-7           | - | 40     | - | 225°     | -           | -                  | 283 | -   |
| XXXIV Benz-o-7-8          | - | 68     | - | 248°     | -           | -                  | -   | -   |
| XXXV Benz-o-6-7           | - | 51     | - | 211°     | -           | produit très impur | -   | -   |



## 2ème PARTIE : FACTEURS INFLUENÇANT LA RÉACTION

.....

### Facteurs dépendant de la loi d'action de masse

Nous avons établi, au cours de nos recherches sur la pratique de la réaction, que la synthèse malonique était un système en équilibre. En conséquence, pour déplacer ce système dans le sens de la formation d'hydroxy-coumarine, il convient à la fois d'éliminer un des constituants et d'utiliser un excès d'un des réactifs de départ. On verra de plus dans quelle mesure la température favorise ce déplacement de l'équilibre.

#### 1°) Enlèvement d'un des constituants :

Nous avons déjà montré dans le paragraphe précédent le rôle important joué par l'alcool et la nécessité de l'éliminer au fur et à mesure de sa formation. Aussi nous n'y reviendrons pas.

#### 2°) Excès d'un des constituants :

Cet autre facteur dépendant de la loi d'action de masse a été également vérifié par l'expérience.

Si on effectue à l'aide de la méthode 2 (rodage et long tube) une condensation en utilisant 2 molécules de phénol pour une seule de phényl-malonate, on constate que le rendement calculé à partir de ce dernier réactif s'élève très sensiblement, puisqu'on obtient 45 % de la théorie en phényl-3-hydroxy-4-coumarine contre 17 % lorsque le rapport des constituants est exactement moléculaire. Mais une 2ème expérience montre les limites de cette action, et les inconvénients qu'elle entraîne : en effet, 2 molécules de phénol chauffées avec 1 molécule de l'ester phényl-malonique ne donnent, après 11 h. à 250°, que 20 % de la coumarine correspondante. (méthode 3bis). L'excès d'un des constituants, s'il a pour effet une amélioration certaine du rendement, retarde de façon très sensible la vitesse de la réaction. Il convient pourtant de remarquer que la coumarine obtenue dans ces conditions expérimentales présente un plus grand degré de pureté qu'avec la méthode ordinaire : après extraction au bicarbonate, le produit obtenu a un aspect moins coloré et son point de fusion brut est légèrement plus élevé. Malgré ces quelques avantages, nous avons utilisé dans la pratique courante des proportions moléculaires de phénol et de malonate substitué.

#### 3°) Effet de la température :

L'examen des tableaux I et II (p. 16 et 17) permet de constater que les condensations n'ont jamais été effectuées à une température inférieure à 200-250°. Dans les zones plus basses, aucune réaction n'a en effet été possible. Il est donc logique de penser que cette tempé-



ture est nécessaire pour amener les molécules réagissantes à un état "activé". Cette action "activante" de la température doit permettre la séparation de deux protons : l'un d'eux provient de la fonction phénol, l'autre de l'atome d'hydrogène attaché au noyau en ortho du groupe OH.

Toutefois, cette condition nécessaire n'est pas suffisante, car si l'on fait bouillir, à l'aide de la méthode 3, des quantités équimoléculaires de phénol et de phénylacétate d'éthyle, en vue de préparer de façon directe le phénylacétate de phényle,



on constate qu'après 3 jours de contact à 250°, la quantité d'alcool qui a distillé est extrêmement faible. On récupère les corps de départ et une petite fraction distillant au voisinage du point d'ébullition du phénylacétate de phényle. Il faut donc faire également intervenir une autre notion, la facilité de coupure des esters. Malheureusement, à l'heure présente, les données expérimentales, tant physico-chimiques qu'organiques, font totalement défaut pour estimer, sinon pour chiffrer en fonction de la température, à la fois la mobilité des hydrogènes du noyau phénolique et la facilité de scission de ces esters.

Enfin, les tableaux I et II nous montrent qu'avec l'emploi de la méthode 3, la température du bain métallique atteint des valeurs assez considérables et ceci est particulièrement frappant dans le cas des dérivés substitués. Pour ces derniers, le problème, plus complexe, est dû dans une certaine mesure à la position des substituants du phénol de départ. Nous réserverons alors l'étude de l'influence de ces facteurs à la deuxième partie de ce chapitre. Mais il n'en reste pas moins vrai que, d'une façon générale, on observe au début de la réaction un départ facile d'alcool et que, à mesure que la réaction progresse, l'alcool s'élimine moins aisément. Pour le faire distiller, il devient nécessaire d'élever peu à peu la température du bain métallique. Parallèlement, on note une sensible augmentation de la viscosité du milieu, correspondant vraisemblablement à la disparition des constituants initiaux du mélange, plus fluides, et de l'alcool formé, puis à leur remplacement par l'hydroxy-coumariné qui élève sensiblement le point d'ébullition du mélange réactionnel.

### Influence des substituants

#### I°) Faits expérimentaux :

Dans le cadre des conditions expérimentales que nous avons décrites (contact de plusieurs heures à 250°), la structure des substituants intervient toujours, parfois faiblement, d'autres fois d'une façon beaucoup plus sensible. Nous envisagerons l'aspect expérimental



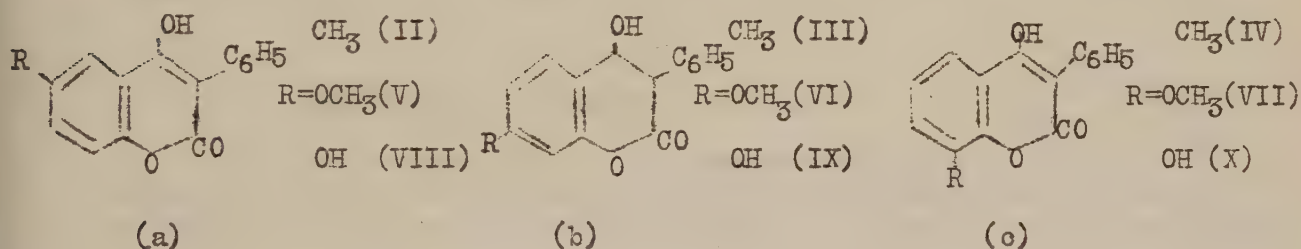
de la question tout d'abord en fonction de la position des substituants puis en fonction de leur nature . Ensuite , nous tâcherons de montrer comment la théorie électronique , en rattachant tous ces phénomènes , a permis de les interpréter et même , dans certains cas , de guider les recherches ultérieures.

#### A) Influence de la position du substituant :

Sans y attacher la valeur d'une preuve absolue , en raison des différences inévitables dans les conditions opératoires , nous allons considérer les rendements obtenus avec la méthode N°2 comme représentatifs de la réactivité des phénols mis en jeu . C'est en effet à l'aide de cette méthode que nous avons préparé le plus grand nombre de composés; de plus la méthode N°3 , par son action énergique , atténue l'influence due aux substituants et ne permet pas de la juger aussi aisément.

##### a) Cas d'un seul substituant :

Les composés examinés appartiennent aux trois classes suivantes, dans la série des phényl-3 hydroxy-4 coumarines (le terme de comparaison est le rendement en phényl-3 hydroxy-4 coumarine avec la méthode 2, soit 20 % ).



TABIEAU IV

| Position du substituant sur le noyau benzénique | Nature du substituant R |                  |               |
|-------------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                                 | CH <sub>3</sub>         | OCH <sub>3</sub> | OH            |
| 6 (série a)                                     | 45% 48h à 230°          |                  | 31% 6h à 250° |
| 7 (série b)                                     | 47% 72h à 200°          | 72% 48h à 250°   | 77% 3h à 250° |
| 8 (série c)                                     | 3% 72h à 250°           | 0% 72h à 250°    | non obtenu    |

Ce tableau fait clairement apparaître que la position la plus favorable à la réaction est la position 7, c'est à dire où les phénols de départ possèdent un groupement en méta de la fonction phénol. La position 6 se montre légèrement moins active . Par contre, la position 8 est la plus défavorable par suite de l'empêchement stérique au niveau de l'OH . L'effet est d'autant plus accusé que le groupe d'atomes est plus volumineux . C'est ainsi que si IV , à partir de l'o-crésol , a pu être isolé avec un rendement infime , il est vrai , dans les mêmes

1. The first part of the report deals with the general situation of the country and the progress of the work during the year.

2. The second part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

3. The third part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

4. The fourth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

5. The fifth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

6. The sixth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

7. The seventh part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

8. The eighth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

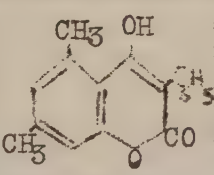
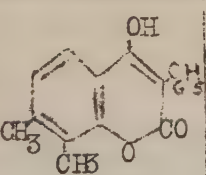
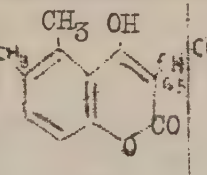
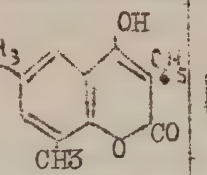
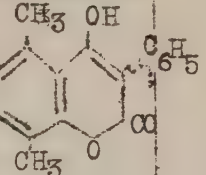
conditions, VII à partir du gailacol, n'a pu être synthétisé. C'est ici qu'il convient de souligner le rôle que peut jouer une élévation de température : elle arrive à compenser en partie la faible réactivité du phénol. Ainsi VII a été obtenu en portant le bain métallique à une température de 300-320°. Cependant, et ceci montre bien la différence fondamentale de nature de l'empêchement stérique exercé par un groupe  $-\text{CH}_3$  et  $-\text{OCH}_3$  en ortho de l'hydroxyle, si en distillant l'alcool, il a été possible de synthétiser IV avec 78 % de rendement, cette même méthode appliquée au cas du gailacol ne donne VII qu'avec un rendement de 15 %. Nous verrons plus loin sur quels concepts : électro- niques on peut se baser pour expliquer une pareille différence de comporte- ment.

En ce qui concerne la condensation avec le pyrocatéchol, la coumarine X n'a pu être isolée. Cependant, la méthode avec distilla- tion de l'alcool a montré que 2 molécules d'alcool étaient rapidement éliminées. Malgré ce fait, l'extraction avec une solution de bicarbo- nate de sodium à l'ébullition n'a donné aucune trace de coumarine. Mais si l'on distille le résidu de l'opération sous pression réduite, on recueille un corps blanc de structure inconnue d'odeur agréable ( $\text{Eb}_{10} = 125-130^\circ$ ) qui, après recristallisation dans l'alcool, présente un point de fusion de  $120^\circ$  (P.F. mélangé avec le pyrocatéchol abaissé d'environ  $20^\circ$ ).

#### b) Cas de deux substituants :

Ces cas ont été expérimentés uniquement pour les dérivés dialcoylés sur le noyau. Les résultats sont groupés dans le tableau ci-dessous où les substances sont placées par temps de contact croissants

TABEAU V

| coumarines             | <br>(XIII) | <br>(XV) | <br>(XIV) | <br>(XVI) | <br>(XVII) |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rendements             | 45%                                                                                           | 21%                                                                                         | 18%                                                                                          | 25%                                                                                           | 7%                                                                                              |
| Conditions opératoires | 48h.<br>à<br>250-280°                                                                         | 60h.<br>à<br>280°                                                                           | 72h.<br>à<br>240°                                                                            | 80h.<br>à<br>280-300°                                                                         | 100h.<br>à<br>250°                                                                              |

Pour ces condensations, les rendements observés sont généralement plus faibles, de l'ordre de ceux obtenus avec la phényl-3-hydroxy-4 coumarine. Une seule exception est observée dans le cas où les 2  $\text{CH}_3$  se trouvent en méta l'un de l'autre et en méta par rapport à l'oxygène du pont coumarinique. Les 3 substances XIV, XV, XVI sont synthétisées avec un rendement sensiblement égal, ce qui s'explique si l'on considère



qu'elles subissent des contraintes de 2 sortes : l'empêchement stérique dû à la structure du xylénol de départ ( $1-\text{CH}_3$  en ortho du cycle pyronique pour XV et XVI) et l'empêchement stérique lors de la formation de ce cycle pour le composé XIV. (Sa structure a été déduite par comparaison avec la coumarine obtenue par la synthèse de Boyd-Robertson à partir du même xylénol. Voir Chapitre II, pages 86 à 88). Dans le composé XVII où ces deux actions se trouvent présentes, le rendement est considérablement abaissé même avec des conditions expérimentales plus énergiques. Disons pour conclure que les résultats que nous avons énoncés se reproduisent avec fidélité dans le cas où le substituant en 3 est un radical méthyle.

## B) Influence de la nature du substituant

Si l'on examine le tableau IV, on peut remarquer que la réaction semble conditionnée plus par la nature des substituants portés par le phénol de départ que par leur position sur le noyau. Celle-ci vient se superposer à l'action propre du substituant en l'exaltant si la position est favorable, ou au contraire en l'inhibant si la position est défavorable ou empêchée stériquement. Néanmoins, malgré ces variations de détail, l'influence due au seul substituant est sensible et c'est pour cette raison qu'il est légitime de parler de l'influence spécifique de chacune des classes de substituants.

### a) Dérivés nitrés et chlorés :

Seuls des résultats négatifs ont été obtenus à partir des m. et p. nitrophénols. Le seul dérivé chloré que nous ayons préparé n'a été que médiocrement réactif.

### b) Dérivés méthylés :

Pour les crésols, la réactivité, évaluée ici encore par les rendements obtenus, est de l'ordre de celle des phénols, c'est-à-dire que les temps de contact sont les mêmes que pour les phénols ordinaires, mais les rendements sont toutefois meilleurs. Autrement dit, un  $-\text{CH}_3$  placé sur le noyau exalte légèrement l'activité du phénol mais n'augmente pas la vitesse de réaction.

Mais lorsque le phénol est substitué par 2 radicaux méthyle (xylénols), la position respective des deux substituants prend une influence prépondérante (voir Tableau V).

### c) Benzodérivés :

Il en est de même avec les produits de condensation des esters maloniques avec les naphthols-1 et 2, où l'on peut considérer le 2ème noyau comme un substituant de celui portant la fonction phénol. En effet les temps de contact sont du même ordre que ceux nécessaires à la combinaison des phénols et des crésols avec les malonates, mais les rendements sont sensiblement les mêmes que ceux des dérivés méthylés sur le noyau.

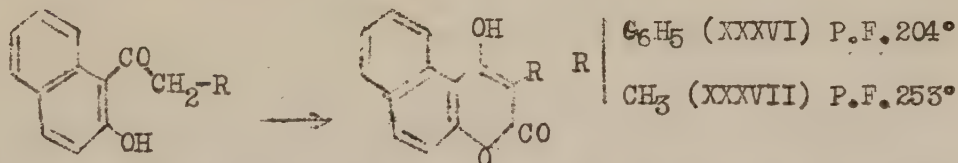
|   |                                     |     |             |   |                                     |     |             |
|---|-------------------------------------|-----|-------------|---|-------------------------------------|-----|-------------|
| R | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (XII) | 41% | 48h. à 230° | R | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (XII) | 45% | 40h. à 250° |
|   | CH <sub>3</sub> (XXX)               | 28% | 72h. à 240° |   | CH <sub>3</sub> (XXXI)              | 30% | 72h. à 240° |

En ce qui concerne la formule attribuée aux produits de la condensation malonique (XII et XXXI), elle a été déduite des renseignements fournis par les preuves de structure. En effet, si l'on essaie de cycliser ces composés par la méthode de Boyd-Robertson, il est nécessaire de partir d'une orthoxycétone qu'on obtient par une réaction de Fries sur le phénylacétate ou le propionate de naphtyle-2. Or on va montrer (Chapitre II, page 79) que dans ce cas la transposition de Fries conduit aux dérivés 1-acylés :



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou CH<sub>3</sub>

Ces dérivés donnent par cyclisation les coumarines suivantes :



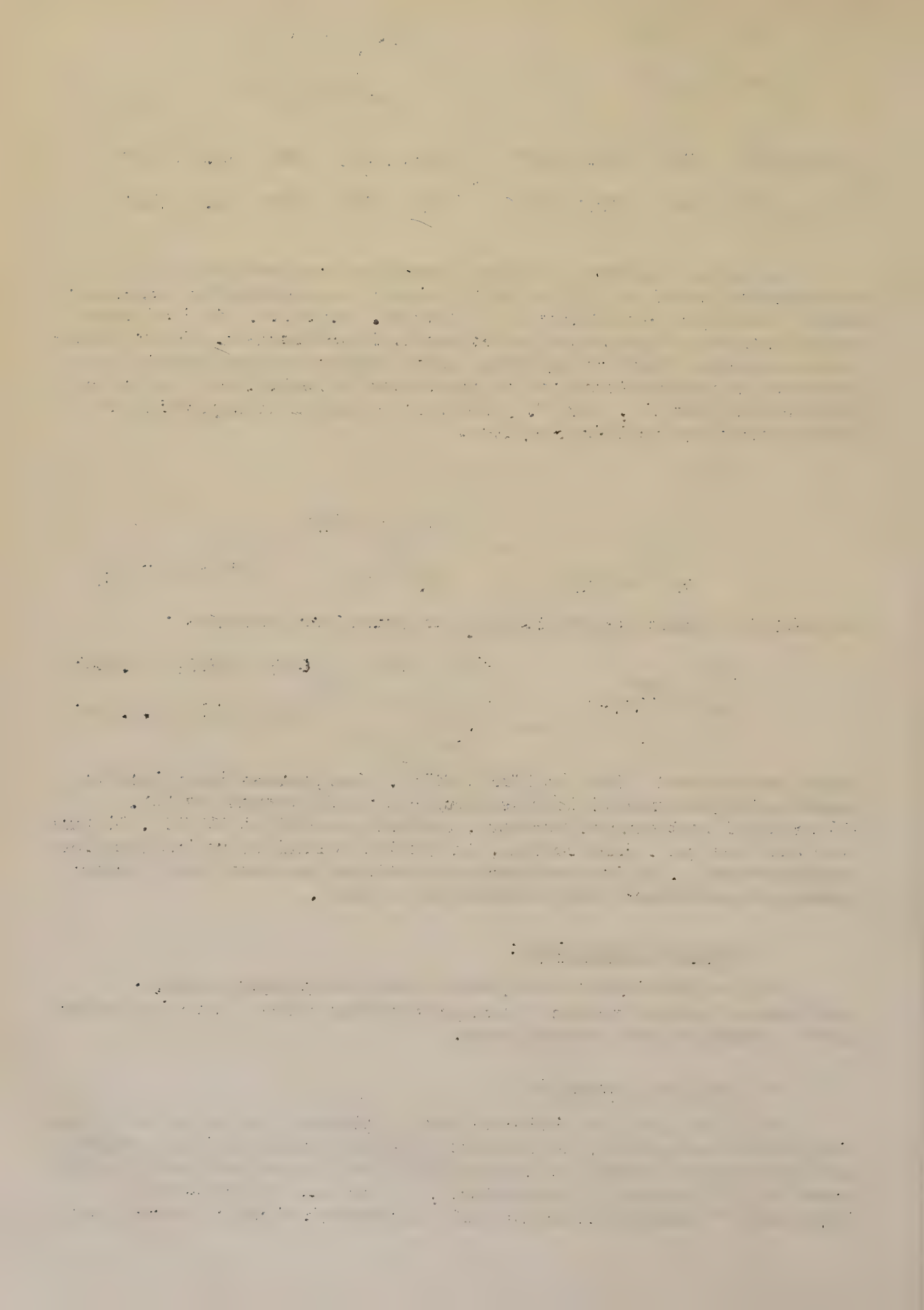
alors que XII fond à 199° et XXXI à 267°. Les preuves des points de fusion mélangés montrent dans les deux cas un abaissement de 20°. XII et XXXVI sont donc différents, de même que XXXI et XXXVII. Il faut donc admettre que, dans ce cas, la cyclisation malonique implique les carbones 6 et 7, et les deux corps synthétisés par cette voie correspondent respectivement aux formules XII et XXXI.

#### d) Dérivés méthoxylés :

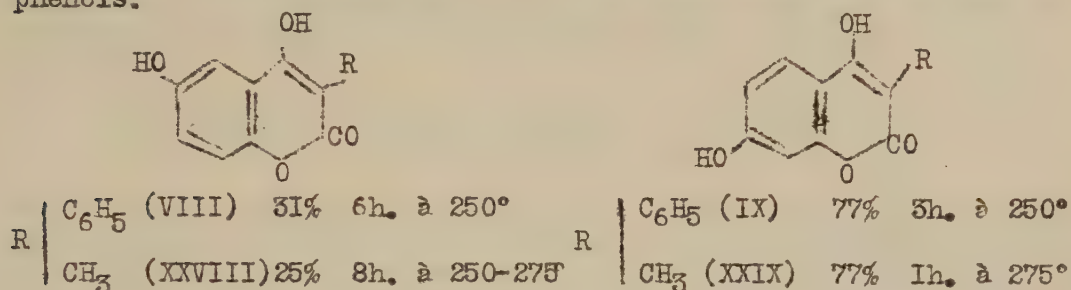
Si les substituants des phénols sont des groupes méthoxy, les temps de contact restent à peu près du même ordre, mais les rendements deviennent très satisfaisants.

#### e) Dérivés hydroxylés :

Mais dès que l'on s'adresse aux polyphénols, les temps de contact, même avec la méthode 2, se trouvent considérablement abaissés, puisque la dihydroxy-4-6 phényl-3 coumarine (VIII) est synthétisée avec un rendement de 31 % après 6 h. de contact, et que dans le cas de la dihydroxy-4-7 phényl-3 coumarine (IX) la réaction s'est effectuée après

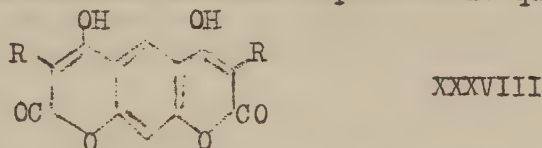


15 minutes seulement jusqu'à 55 % de la théorie (réaction complète en 3 heures). On a donc ici une autre classe de réactivité, puisque les temps de contact sont de 10 à 25 fois moindres que pour les autres phénols.



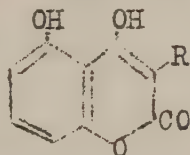
Cependant plusieurs remarques sont à faire sur les dérivés di-hydroxylés :

1°) tout d'abord nous nous sommes demandés si la résorcine avait réagi sur les esters maloniques par un seul hydroxyle ou sur les deux en produisant dans ce dernier cas des composés tels que :



Cette question a été rapidement résolue par une analyse élémentaire et en procédant à un titrage des produits de condensation. Grâce à leurs propriétés acides en 4, ces composés peuvent être en effet titrés en solution alcoolique au moyen d'une solution alcaline à N/20 aqueuse, en présence de phénolphthaléine comme indicateur. Vérifié sur des composés de structure sûre et de poids moléculaire connu (phényl-3 hydroxy-4 coumarine), ce procédé a permis de confirmer les formules, VIII, IX, XXVIII et XXIX, au moyen des valeurs trouvées pour le poids moléculaire.

2°) Le point de fusion brut des dérivés IX et XXIX présente une très grande différence avec celui des corps parfaitement purs (pour IX 250° et 287° ; pour XXIX 260° et 305°), ce qui laisserait supposer la présence de 2 composés dans le mélange. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de déterminer si le 2ème constituant est XXXVIII envisagé plus haut ou le produit d'une condensation où la cyclisation se produit entre les 2 OH :



3°) Le dérivé acétylé de XXIX, préparé par action de l'anhydride acétique et de la pyridine, présente un point de fusion de 181°  
 Analyse : C % trouvé : 60,66 H tr. 4,38  
 Par contre, lorsqu'on procède à la dissolution de XXIX dans l'anhydride acétique bouillant, l'acétate qui précipite par refroidissement fond à 155°. Le point de fusion mélangé avec le premier



composé est abaissé d'environ 10°

Analyse : C % tr. 60,75      H tr. 4,41

Nous avons tout d'abord pensé que l'un des dérivés devait être monoacétylé et l'autre diacétylé ; or les pourcentages de carbone et d'hydrogène pour le mono et le diacétate sont respectivement les suivants :

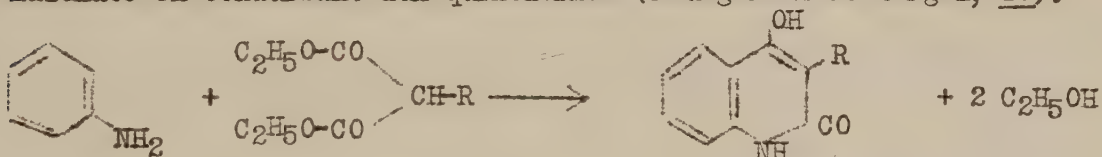
monoacétate : C % calc. 61,53      H % calc. 4,27

diacétate : C % calc. 60,86      H % calc. 4,34

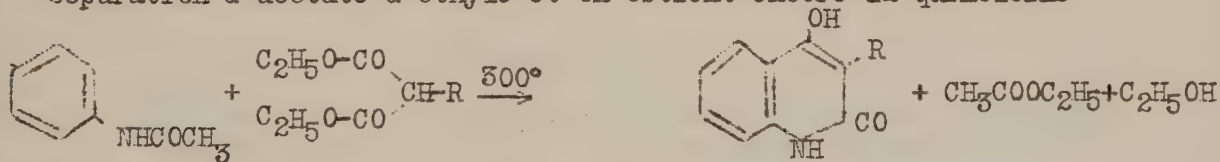
Ce sont bien deux dérivés diacétylés. L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ce phénomène, déjà observé par Späth (85), est de supposer que l'on a affaire à 2 formes desmotropes du même diacétate. Cet auteur a en effet réussi à transformer la forme fondant à 155° en l'autre par distillation sous un vide moléculaire.

#### f) Dérivés aminés et acétaminés :

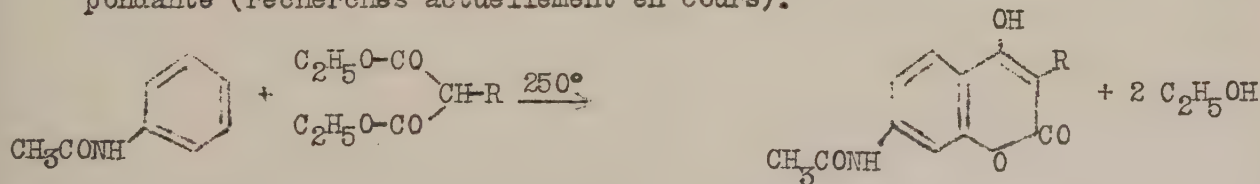
Si l'on passe maintenant à la classe des aminophénols, la réactivité est encore plus grande que dans le cas des polyphénols mais c'est la fonction amine qui se combine préférentiellement avec le malonate en conduisant aux quinoléines (Baumgarten et Kargel, 15).



Pour pouvoir obtenir une combinaison en coumarine, il convient alors de protéger la fonction amine par un groupe acétyle. Cependant, si les conditions expérimentales sont trop violentes, on assiste à la séparation d'acétate d'éthyle et on obtient encore la quinoléine



Dans des conditions plus douces, c'est l'acétamino-coumarine qui est formée. Il est ensuite aisé de libérer l'acétamino-coumarine correspondante (recherches actuellement en cours).



En conséquence, si l'on veut classer la réactivité des phénols en fonction de leurs substituants, on aura le tableau suivant, où les groupes fonctionnels sont placés de gauche à droite dans l'ordre de réactivité décroissante.



- OH > -OCH<sub>3</sub> et -NH-COCH<sub>3</sub> > -CH<sub>3</sub> et benzo > Cl et phénol ordinaire

## 2°) Théorie :

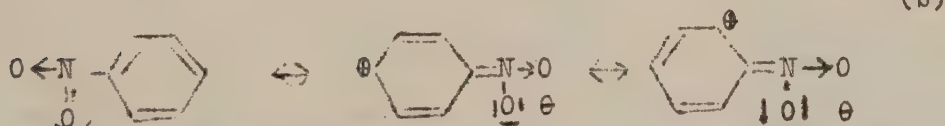
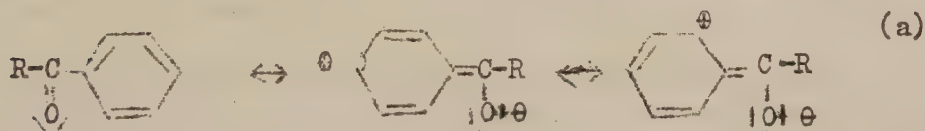
Du point de vue électronique, on sait que les influences exercées par les substituants sur un système non saturé sont de 3 sortes:

- un effet A inductif et alternant, qui ne présente ici que peu d'importance (on le retrouvera lors de la discussion des facteurs qui influencent la tautomérisation).
- un effet F général (appelé par les auteurs anglais "effet J" ou "effet de champ" d'après Eistert (29); cet effet électrostatique serait purement spatial et ne se superposerait pas aux carcasses atomiques).

Certains auteurs américains (Price, 76) ont voulu voir dans ces attractions coulombiennes la cause essentielle de tous les phénomènes de substitution. Mais cette vue, bien que justifiée pour les atomes-clé à forte attraction électrique, simplifie un peu trop le problème et ne fait pas intervenir la structure électronique du substituant.

-Un effet électromère E, le plus important dans les systèmes aromatiques qui nous intéressent ici. Cet effet est de 2 sortes:

- 1) un effet E<sup>-</sup>, lorsque les substituants peuvent capter une paire d'électrons du système mésomère :



- 2) un effet E<sup>+</sup>, lorsque les substituants possèdent des paires d'électrons libres qu'ils envoient dans le système mésomère





mais le fort attachement des électrons au chlore rend les formules (e) peu probables. C'est dans ce cas qu'il convient de parler d'attraction coulombienne.

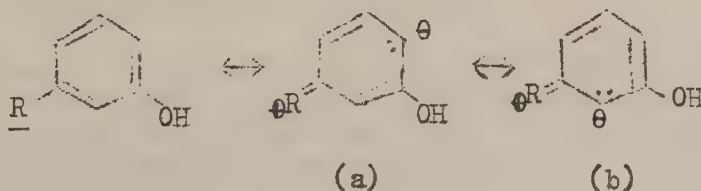
Sans avoir de possibilités par lui-même, tant du point de vue électromère que du point de vue inductif, il n'en est pas moins reconnu que le groupe  $-\text{CH}_3$  exerce sur un système non saturé une action non négligeable. Pour l'expliquer, on a eu recours à la conception de l'hyperconjugaison où l'on considère qu'un des doublets, constituant la liaison carbone-hydrogène du  $-\text{CH}_3$ , participe à la mésomérie de l'ensemble, ce qui ferait entrer ce groupement dans la classe des composés à effet  $\text{E}^+$ .



#### A) Influence de la mésomérie sur le phénol de départ :

Une fois définis les composés précédents, il semble primordial de connaître d'avance l'effet de la mésomérie à l'intérieur du phénol de départ. Des interactions électroniques qui en sont le siège dépendra dans une certaine mesure le résultat final de la réaction.

Tous les substituants greffés sur les phénols que nous avons utilisés ( $\text{NH-R}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  et  $-\text{CH}_3$  ainsi que nous l'avons défini) tendent, du fait de leur mésomérie propre, à accumuler les électrons  $\pi$  préférentiellement aux positions  $o$ - et  $p$ -. Si alors, comme c'est le cas ici, on accorde l'effet prédominant à la fonction phénol, puisque c'est elle qui est la base de la réaction, il faudra pour obtenir les conditions optima de réactivité que le 2ème substituant vienne renforcer l'action de l' $-\text{OH}$  en activant les mêmes positions, et en étant placé en position méta de la fonction phénolique.

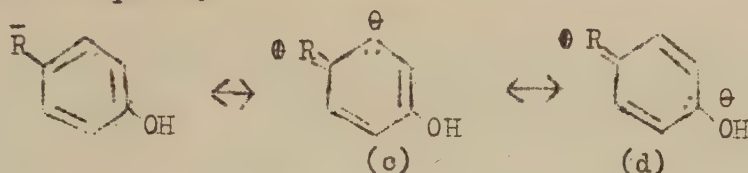


Mais les classes de composés ont des effets électromères très différents. Si le  $\text{NH}_2$  est très actif à ce point de vue, le  $\text{CH}_3$  par contre n'a qu'une action perceptible mais faible. C'est pourquoi les positions activées entre les 2 substituants (b) n'ont que peu de chance d'intervenir dans la réaction ultérieure, en raison d'une part des empêchements spatiaux qu'elles impliquent et d'autre part parce que la position (a) est bien plus activée. Par contre, ces formes (b) sont tout à

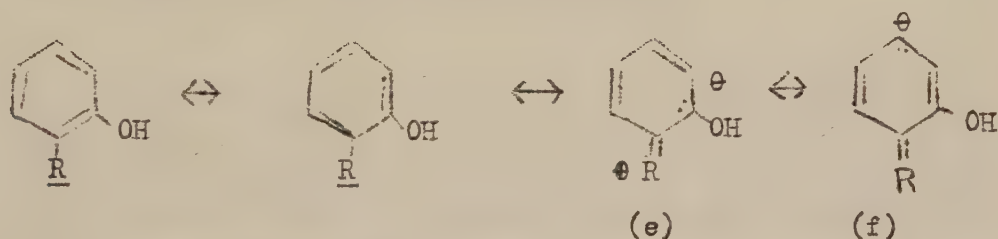


fait plausibles dans le cas de la résorcine et ce ne sont que des facteurs spatiaux qui peuvent empêcher la participation de (b) à la réaction.

Dans le cas où les substituants ne sont pas fixés en méta de l'OH, les influences électriques vont se contrarier et la réaction sera moins complète.



Pour un substituant placé en para, l'accumulation d'électrons dans la position en ortho de R amènera par induction alternante une diminution dans les charges sur le carbone voisin, diminution plus ou moins sensible suivant la valeur de R, et qui va ainsi gêner l'action activante de l'OH; dans le cas de (d), le doublet, libéré par la mésomérie de R, empêchera, dans la mesure où ce substituant cède ses électrons libres au système, la formation d'un état polarisé nécessaire à la réaction.



Si l'on examine maintenant le cas où R est en ortho de la fonction phénol, les mêmes actions agissent. Mais la mésomérie de ce groupe ( $R = \text{OH}$  ou  $\text{OCH}_3$ ), du même ordre que celle de l'OH réagissant, va gêner considérablement la condensation, en rendant prépondérantes des formes telles que (e). Il est bien évident que les médiocres rendements obtenus ne sont pas seulement une question d'empêchement spatial mais qu'une action électrique importante est à la base de ces faits.

## B) Confrontation avec l'expérience

La pratique vérifie la valeur du classement des substituants au point de vue de leur facilité de participation à la mésomérie du système benzénique. C'est avec le  $\text{-NH}_2$  qu'on obtient le meilleur rendement dans les temps les plus courts (on obtient préférentiellement les quinoléines), puis avec OH, et ainsi de suite pour  $\text{-NH-COR}$  et  $\text{-OCH}_3$ ; enfin, bien après, les groupements méthyle n'ont qu'une très légère action améliorante sur la réaction. Toutefois, il convient de constater que le remplacement du 2ème OH par un  $\text{OCH}_3$  modifie complètement l'allure du phénomène et rend le comportement des esters monométhylés de la résorcine et de l'hydroquinone plus proche du groupe des crésols que de celui des polyphénols. En effet le Tableau IV montre qu'en 3 h. la



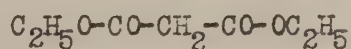
condensation s'effectue avec 77 % de la théorie, tandis qu'il faut 48 h. pour parvenir à un même résultat avec la monométhylrésorcine et le phénomène s'accroît lorsque la chaîne qui estérifie le 2°-OH est longue (voir composés XIX et XX). Cette remarque trouvera sa place lors de la discussion du mécanisme intime de la réaction. Notons toutefois que la mésomérie propre du 2ème hydroxyle se trouve gênée par la présence du  $-CH_3$ .

Les considérations sur la résonance ne peuvent pas fournir l'unique réponse à la réactivité des divers phénols. Ainsi l'hydroquinone pour laquelle, d'après ce que nous venons de dire, la mésomérie de la 2ème fonction phénol s'oppose à celle de la 1ère, donne certes des résultats inférieurs à ceux de la résorcine (voir tableau IV) mais les temps de contact restent de l'ordre de ceux de la résorcine. Le fait d'une non conjugaison des effets mésomères des substituants n'a en définitive qu'un effet assez minime sur la réactivité des phénols, et l'on doit dire que la cause qui rend la classe des polyphénols plus réactive que les autres nous échappe encore à l'heure actuelle.

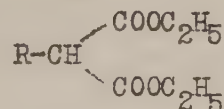
#### Influence de la substitution du malonate

Sur cette influence, on en est réduit à des suppositions. Il semble pourtant que la nature des substituants sur le malonate joue un rôle proportionnel à sa masse. Il faut 125 h. pour obtenir un rendement de 60 % avec le méthyl-malonate d'éthyle et le phénol, alors que le (naphtyl-1)-malonate d'éthyle se combine avec le même rendement en 72 h. seulement.

Parallèlement, il a été jusqu'ici impossible, malgré de nombreux essais, de réussir la condensation du malonate d'éthyle non substitué soit avec le phénol, soit avec la résorcine. Mais il semble que la forme de la molécule joue ici un rôle primordial. En effet, en examinant au moyen des modèles moléculaires de Stuart la formule du malonate d'éthyle, on s'aperçoit que celle-ci possède la possibilité d'osciller librement autour du carbone central et ainsi d'exister sous une forme linéaire, alors que pour les esters maloniques substitués sur le C médian, cette possibilité n'existe pas. La molécule semble beaucoup plus figée et elle se présenterait non suivant une formule linéaire, mais sous forme d'une ligne brisée : les deux groupes esters doivent former entre eux un certain angle plus favorable à la réaction



et



5. The fifth part of the document outlines the procedures for handling financial matters. It details the steps involved in budgeting, including the identification of needs, the allocation of resources, and the monitoring of expenditures. The text also discusses the importance of maintaining a clear and concise financial statement that provides a comprehensive overview of the organization's financial health.

### 3ème PARTIE : THEORIE DE LA REACTION

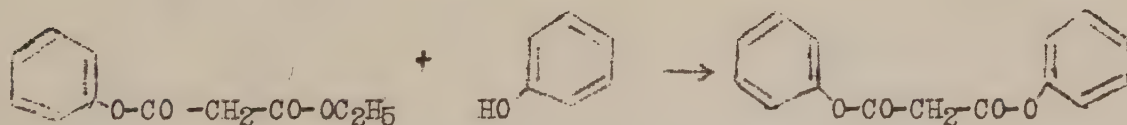
.....

Nous avons déjà établi , dans la première partie de ce chapitre, que la réaction est un équilibre que l'on peut déplacer par enlèvement de l'alcool . Mais le problème se pose maintenant de savoir quel est le mécanisme intime de cette réaction . Les observations sur lesquelles on peut se fonder sont les suivantes :

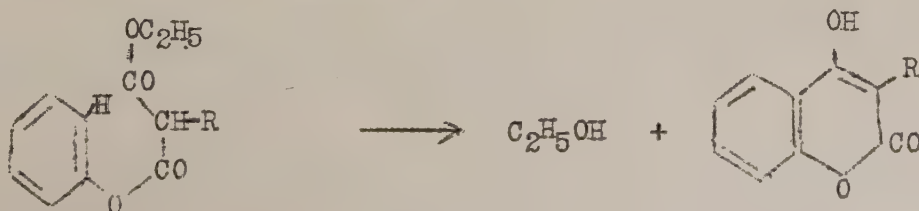
1°) La réaction ne semble pas devoir se produire dans le cas où l'on a affaire à des esters extrêmement stables , puisqu'on a vu qu'après 72 h. de contact à 250° d'une molécule de phényl-acétate d'éthyle et de phénol , il n'a pas été possible d'observer une distillation d'alcool. Il est donc nécessaire d'utiliser , comme c'est le cas ici , des esters aisément dissociables.

2°) Mlle G. Urbain et C. Mentzer (95) ont montré que , par action du malonate d'éthyle sur un excès de phénol ou de m-crésol , ils avaient pu obtenir du malonate de diphenyle et du malonate de di-m. crésyle. Par contre , ils n'ont pu obtenir ces produits secondaires à partir de malonates substitués . Au cours de nos condensations , il nous a été également impossible d'isoler de tels dérivés même après usage d'un excès de phénol.

Ces faits sembleraient ainsi étayer l'hypothèse de la configuration linéaire du malonate d'éthyle ; en effet , après combinaison sur l'OH phénolique , la molécule d'ester ainsi formée, en raison de l'éloignement du 2ème groupe  $-CO-C_2H_5$  , de l'H nucléaire , aura tendance à se cycliser sur la fonction OH d'une 2ème molécule, surtout en présence d'un excès de phénol.



Au contraire , avec les malonates substitués , en raison de leur configuration non linéaire , on aura affaire après fixation sur l'OH à une molécule dans laquelle la fonction  $-OCO-C_2H_5$  se trouve si proche du noyau que la cyclisation s'opère directement de ce côté en fournissant uniquement l'hydroxy-4 coumarine.



.....

The first of these is the question of the origin of the human race. It is generally admitted that the human race is descended from a common ancestor, but the question of the exact nature of this ancestor is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race is descended from a single pair of individuals, while others believe that it is descended from a larger number of individuals. The question of the origin of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

The second of these questions is the question of the development of the human race. It is generally admitted that the human race has developed from a lower state to a higher state, but the question of the exact nature of this development is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race has developed from a single pair of individuals, while others believe that it has developed from a larger number of individuals. The question of the development of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

The third of these questions is the question of the future of the human race. It is generally admitted that the human race will continue to develop, but the question of the exact nature of this development is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race will continue to develop from a single pair of individuals, while others believe that it will develop from a larger number of individuals. The question of the future of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

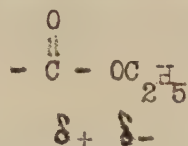
The fourth of these questions is the question of the present state of the human race. It is generally admitted that the human race is in a state of development, but the question of the exact nature of this development is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race is in a state of development from a single pair of individuals, while others believe that it is in a state of development from a larger number of individuals. The question of the present state of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

The fifth of these questions is the question of the past state of the human race. It is generally admitted that the human race has been in a state of development, but the question of the exact nature of this development is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race has been in a state of development from a single pair of individuals, while others believe that it has been in a state of development from a larger number of individuals. The question of the past state of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

The sixth of these questions is the question of the future of the human race. It is generally admitted that the human race will continue to develop, but the question of the exact nature of this development is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race will continue to develop from a single pair of individuals, while others believe that it will develop from a larger number of individuals. The question of the future of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

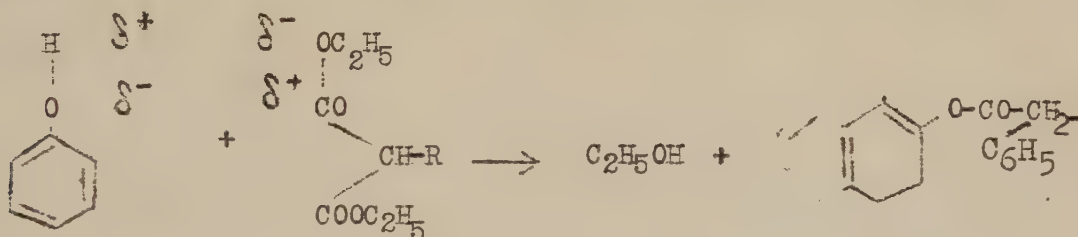
The seventh of these questions is the question of the present state of the human race. It is generally admitted that the human race is in a state of development, but the question of the exact nature of this development is still a matter of dispute. Some authorities believe that the human race is in a state of development from a single pair of individuals, while others believe that it is in a state of development from a larger number of individuals. The question of the present state of the human race is one of the most important and interesting questions in the history of science.

Il convient de remarquer la différence de nature de ces deux fixations: l'une est une fixation directe sur le cycle, l'autre qui est en somme une transestérification dépend surtout de l'acidité de l'hydrogène phénolique et fait intervenir les constantes de dissociation sur lesquels la température doit avoir un effet. Celle-ci favorise de plus la scission de l'ester ou du moins tend à accentuer la dissymétrie électrique préexistant dans cette molécule, en faisant apparaître les crypto ions suivants :

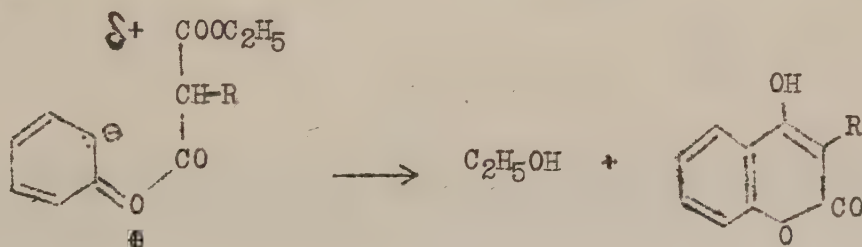


De la même manière, le phénol se trouve lui aussi à l'état de crypto-ion ou même, à la limite, à l'état d'ions :

$\delta- \quad \delta+$   
 $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{O} - \text{H}$  ou  $\text{C}_6\text{H}_5 - \overline{\text{O}} + \text{H}^+$ . Une fois les molécules en présence, par interaction électrique, la séparation d'alcool se produit



La mésomérie de l'ensemble n'interviendrait alors que pour activer la position ortho. En ce point se produit en effet une forte densité électronique qui entraîne l'apparition d'une charge négative sur le carbone voisin de la fonction. Le 2ème groupe  $\text{O-CO-C}_2\text{H}_5$ , spatialement très proche, et où sont présents les mêmes crypto-ions, va entrer alors en jeu. Le  $-\text{CO}$  qui tend à être déficient en électrons vient se placer au voisinage des charges libérées dans le noyau et s'y fixer en éliminant l'hydrogène nucléaire et la fraction moléculaire  $-\text{O-C}_2\text{H}_5$



Il n'y a pas lieu de faire intervenir la mésomérie interne des esters ni même une tautométrie entre le  $-\text{CH-R}$  et l'une ou l'autre des fonctions  $\text{COO-C}_2\text{H}_5$  (effet A mais très faible effet E).

Soulignons encore qu'en raison de la grande proximité spatiale, les deux actions doivent être sensiblement simultanées, ce qui fait que l'on ne peut isoler le terme intermédiaire.

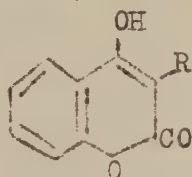


Enfin, le rôle des substituants à effet  $E^+$  placés en méta a pour conséquence de favoriser l'ionisation de la fonction OH par induction et de plus d'augmenter la densité électronique sur l'atome de carbone nucléaire voisin.

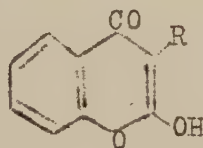
#### A) Tautomérie dans le groupe des hydroxy-4 coumarines :

On peut noter que nous avons écrit pour les hydroxy-4 coumarines des formules énoliques et jamais des formules cétoniques. Nous allons ici donner les preuves pratiques et les expliquer par des raisons théoriques.

Une première indication est déjà donnée par le fait qu'il est possible d'obtenir un dérivé acétylé par action de l'anhydride acétique sur les hydroxy-4 coumarines, ce qui suppose la présence d'une forme OH libre (Mentzer et Meunier, 59); mais au moment des premiers travaux de ces auteurs, un doute subsistait encore quant à la position de cet hydroxyle puisqu'on hésitait entre une formule "coumarine" (a) et une formule "chromone" (b).

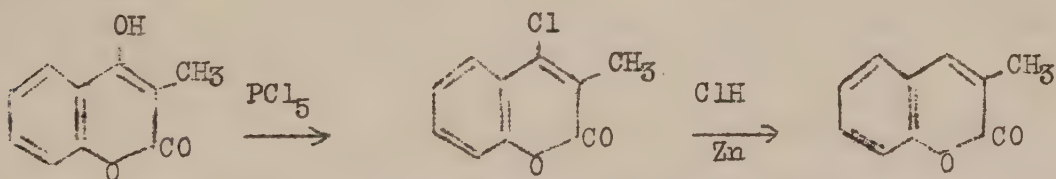


(a)



(b)

Cette indécision fut levée en traitant la méthyl-3 hydroxy-4 coumarine par du  $PCl_5$ . Le dérivé chloré réduit par la technique d'Anschütz (4) par la poudre de zinc en présence d'HCl donne alors naissance à un composé qui, par son point de fusion, son point de fusion mélangé et son spectre U.V. se montre identique à un échantillon de méthyl-3 coumarins (59)



alors que si le composé avait été de la forme chromone (b), le produit réduit aurait été la méthyl-3 chromone. Nous verrons cependant un peu plus loin dans quelles conditions particulières il est possible d'isoler à côté des hydroxy-4 coumarines (a) des hydroxy-2 chromones (b).

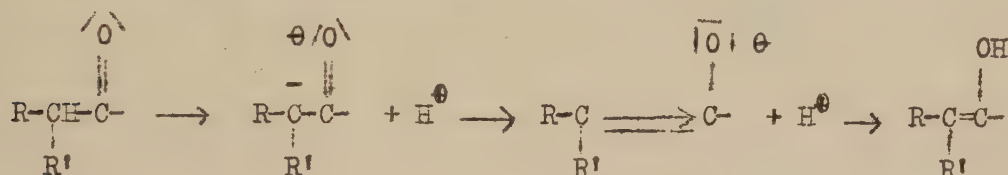
Enfin, en 1945, Huebner et Link (46) ont montré par titration au brome que l'hydroxy-4 coumarine en solution dans l'alcool se trouve émolisée à 98-100 %. Mais, bien avant ces travaux, les données théoriques établies par Eistert, Arndt et leur Ecole (29) permettaient déjà de prévoir que ces dérivés, de même que les composés substitués en 3, ne peuvent exister à l'état solide comme à l'état dissous que sous cette forme.



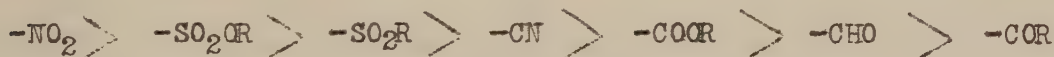
On sait que la tautomérie cétoénolique tend à faire passer un ensemble d'atome de la forme  $=CH-CO-$  à une autre forme  $>C=C(OH)-$ . Cependant, tous ces groupes ne peuvent s'énoliser spontanément: on a montré que la nature du substituant greffé sur le CH joue un rôle prépondérant dans cette opération.

Le phénomène de tautomérie comprend deux actions bien distinctes:

- 1) la mobilité de l'H sur le CH (acidité).
- 2) un réarrangement électromère, avec pour conséquence la fixation du proton sur le nouveau système.



La mobilité de l'Hydrogène dépend directement de la nature du substituant R fixé sur le CH du système. R doit être assez actif pour pouvoir libérer l'hydrogène à l'état de proton; la force nécessaire pour cela est appelée: dépense de travail prototrope. Cette activation est sous la dépendance des effets A et F, c'est à dire que les atomes-clef jouent un grand rôle dans cette action. Arndt, Scholtz et Frobel (7) ont classé expérimentalement les groupements R d'après la force de leur effet:



Mais cette action n'est pas suffisante: un groupe acidifiant seul ne peut donner naissance à aucune tautomérie si le système n'est pas conjugué à un partenaire à forte excitabilité susceptible d'accueillir le doublet libéré sur l'atome de carbone voisin par le départ du proton (effet E). Les groupes capables d'être ainsi conjugués sont:



La condition à remplir pour avoir une énolisation spontanée est que l'effet électromère E soit supérieur à la dépense de travail prototrope. Par application de ces notions au cas qui nous occupe, on voit qu'en raison de la forte action électromère de la fonction cétonique et que malgré l'action faiblement acidifiante du  $-\text{COOR}$ , le système est entièrement déplacé vers la forme énolique, et que c'est la fonction cétone qui servira de partenaire de conjugaison. (la forme ester placée après la forme cétonique dans le tableau ci-dessus a un effet électromère plus faible que celle-ci).









## PARTIE EXPERIMENTALE

### CONDENSATIONS AVEC LE PHENYLMALONATE D'ETHYLE

Phénylmalonate d'éthyle,  $C_{13}H_{16}O_4$ , préparé selon Wislicenus (101)

Phényl-3 hydroxy-4 coumarine,  $C_{15}H_{10}O_3$  (I)

#### I°) Chauffage à reflux sous réfrigérant:

L'appareillage consiste en un ballon à col étroit de 200 cm<sup>3</sup> auquel s'adapte par un bouchon de liège un réfrigérant ascendant. Un bain métallique porte le récipient à la température désirée. En fin de réaction, l'ensemble est abandonné à température ordinaire, puis placé à la glacière jusqu'à refroidissement du mélange, puis soumis aux diverses opérations de purification.

A - 14 g (1 mol.) de phényl-malonate d'éthyle et 8,4 g (1,5 mol.) de phénol sont portés à une température croissant régulièrement de 200 à 230° en 48 heures. Après ce laps de temps, la masse réactionnelle, d'un poids total de 18 g, est soumise à une distillation sous pression réduite. Sous 20 mm. on recueille :

- une fraction passant en dessous de 80°, constituée par du phénol (poids : 6 g)
- une fraction entre 80 et 165° sans palier (7 g)
- une fraction entre 165 et 170° ; phénylmalonate récupéré (poids : 4 g).

Le résidu ne cristallise pas, même après plusieurs heures de séjour à la glacière.

B- Les réactifs sont alors soumis à une déshydratation azéotropique sur benzène, puis placés dans les conditions suivantes : 72 heures à une température de 250-260°. Par refroidissement, on observe la formation de cristaux à partir du mélange réactionnel, fortement coloré en brun. On les essore, les lave à l'alcool froid et recristallise dans le minimum de  $C_2H_5OH$  à 95° - P.F. 237°.

---

Nous tenons à remercier M. POIZAT, des Usines Rhône-Poulenc, à Saint-Fons, pour le phényl- et le méthyl-malonate d'éthyle qu'il a gracieusement mis à notre disposition.



Poids sec : 3 g à partir de 7 g de phényl malonate (1 molécule) et de 4,2 g (1,5 mol.) de phénol - Rendement : 43 %

Le titrage à la soude N/20 donne les valeurs suivantes pour le poids moléculaire : 243 et 242 pour un poids moléculaire calculé de 238.

Le spectre d'absorption dans l'ultra-violet présente deux maxima à 287 mμ et 310 mμ ( $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  à 285 mμ = 555 et  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  à 310 mμ = 625).

Pour obtenir le dérivé acétylé, on utilise la méthode préconisée par Boyd-Robertson : 0,6 g de coumarine, 6 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 3 cm<sup>3</sup> de pyridine sont agités à froid jusqu'à dissolution complète. Au bout de quelques heures, l'acétate précipite sous forme cristalline. Essoré et séché, il fond à 183° et son spectre U.V. présente également 2 maxima à 290 et 325 mμ.

## 2°) Chauffage avec un rodage et long tube:

L'appareil se présente ainsi : un ballon de 50 cm<sup>3</sup> relié par l'intermédiaire d'un rodage à un tube de 1m de long et d'un diamètre interne de 10 mm.

La technique d'extraction a été modifiée de la façon suivante: après le temps de chauffage nécessaire, le mélange réactionnel est refroidi et traité par un excès de bicarbonate de sodium à 5 % en solution aqueuse. Une ébullition de 10 minutes permet la dissolution de l'hydroxy-coumarine. Après refroidissement, les impuretés sont extraites à l'éther et, par acidification de la couche aqueuse, la coumarine précipite à l'état presque pur. Une seule recristallisation dans un solvant approprié permet d'aboutir à un échantillon dont le point de fusion reste constant après une nouvelle recristallisation.

Des indications intéressantes peuvent être fournies, par l'étude de la couche éthérée. Après séchage sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> et filtration, l'éther est chassé et le résidu distillé. On peut ainsi récupérer les matières premières qui n'ont pas réagi et connaître si l'opération a été suffisamment poussée.

A - On porte 6 g (1 mol.) de phényl-malonate d'éthyle et 2,8 g (1,1 mol.) de phénol à 250° pendant 3 jours. Après séjour à la glacière, on n'observe qu'une cristallisation lente. Après extraction 1 g de produit sec est séparé. Rendement 17 %.

B - Même expérience, mais en utilisant les queues de distillation du phényl-malonate d'éthyle ( $E_{b10} > 162^\circ$  et résidus). Quantité utilisée = 1 g. Dès la sortie du bain métallique, on observe une prise en masse. Poids isolé après extraction et séchage 4 g - Rendement 58 %

C - Essai cinétique. On met en jeu les mêmes quantités de réactifs,



mais à intervalles de temps égaux, on prélève un gramme du mélange et on procède à son extraction.

- 1er jour : aucun précipité n'apparaît après neutralisation des eaux bicarbonatées
- 2ème jour : quelques traces seulement.
- 3ème jour : la masse réactionnelle restante, une fois traitée donne 1 g. de coumarine, soit, en tenant compte des prélèvements effectués, un rendement de 20 %.

D -Utilisation d'un réfrigérant au sommet du long tube. Deux opérations parallèles, portant sur 4,1 g de phénol (1 mol.) et 10 g (1 mol.) de malonate, placées dans des conditions identiques de température (même bain métallique à 250°), de durée de chauffage (93 heures) et de traitement donnent les résultats suivants:

- sans réfrigérant : Poids dans le ballon où l'on observe une cristallisation : 13,8 g. Après extraction des eaux bicarbonatées, 2 g de coumarine sont isolés. Soit un rendement de 20 %. Dans l'éther, on isole par cristallisation sous un vide de 12 mm:

- 2 g de phénol
- 2 g d'une fraction 100-160°
- 4 g passant à 160-164° (phényl-malonate récupéré).

- avec réfrigérant : Poids dans le ballon : 14 g (les réactifs sont restés liquides). Par extraction, on isole 0,4 g de coumarine (soit 4 % de la théorie). La distillation de la couche étherée donne sous une pression de 12 mm:

- 3 g de phénol
- 2 g d'une fraction 100-160°
- 7 g de phényl-malonate

E -Cette opération est effectuée à la température de 275° sur 4 jours et elle porte sur 1 molécule de malonate (10g) et deux molécules de phénol (8,2 g). Le poids recueilli dans le ballon est de 9,5 g. On extrait 4,5 g de phényl-3 hydroxy-4 coumarine. Rendement:45%

### 3°) Distillation de l'alcool - premier appareillage

Il consiste en un ballon de 50 cm<sup>3</sup> sur lequel est fixée, au moyen d'un rodage, une colonne Darzens. A son extrémité supérieure, s'adapte un thermomètre et sur son bras latéral, un ballon récepteur. Pas de modification à la technique d'extraction.

A -Placer 10 g de phényl-malonate d'éthyle (1 mol.) et 4,1 g de phénol (1 mol.) dans le ballon, porter la température au bain métallique de 250 à 300° en 6 heures (température de distillation de l'alcool < 90°). Refroidir (il y a formation d'une masse cristalline), extraire au bicarbonate. 4,7 g de coumarine sèche sont obtenus- R<sup>t</sup> 47 %

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

Dans l'éther, on isole les fractions suivantes (poids total: 3,9g)

|                     |       |
|---------------------|-------|
| - < 110° sous 12 mm | 2 g   |
| - malonate récupéré | 1,5 g |
| - résidu            | 0,5 g |

B - Sur les mêmes quantités, on procède préalablement à une dessiccation azéotropique dans le ballon même avec 10 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre. Une fois ce solvant complètement éliminé, on place l'appareil pendant 3h15 au bain métallique porté à une température de 250-255°. Comme, en augmentant le chauffage, le phénol arrive à distiller, on arrête l'opération. Poids sec : 3 g - Rendement : 30 %

C - Même opération, mais le chauffage dure 5 h. à 250-300°. Le poids dans le ballon est de 11,3 g. Poids sec après extraction: 7,5 g - Rendement = 75 %

D - Technique identique - Temps de chauffe : 7 h à 250-275°. Poids dans le ballon : 10,8 g - Poids sec : 7,7 g. Rendement = 77 %.

E - Pour examiner l'influence d'une concentration double d'un des constituants, on a placé dans le ballon deux molécules de phénol (8,2 g) et 1 molécule de malonate (10 g) préalablement desséchés et on a porté l'ensemble à 230-250° pendant 11 heures. Aucune cristallisation n'a été observée après refroidissement. Le mélange a cependant donné par extraction 2 g d'hydroxy-4 coumarine, soit un rendement de 20 %

#### 4°) Distillation de l'alcool - Deuxième appareillage

En vue d'un meilleur fractionnement des vapeurs, la simple colonne Darzens a été remplacée par une sorte de colonne Gadaskin permettant éventuellement l'installation d'un déphlegmateur. L'appareillage a alors nécessité un rodage plus gros et, par la suite, un ballon de 100 cm<sup>3</sup> a dû être utilisé.

A - On place dans le ballon 20 g de phényl-malonate (1 mol.) et 8,2 g de phénol (1 mol.) que l'on dessèche au benzène. L'ensemble est alors porté à une température allant de 230 à 290°, pendant 1h.15 (aucune cristallisation n'apparaît encore par refroidissement à ce stade) Aussi continue-t-on le chauffage pendant 2h20 à 300-355°. En laissant revenir à température ambiante, tout le mélange se prend en une masse cristalline. Poids sec : après extraction: 16 g - Rendement 80 %.

Le distillat (1 mol.) est placé avec 1 molécule de phényl-isothiocyanate dans un petit erlen et, après dilution avec un peu de benzène, le mélange est maintenu 48 heures à douce ébullition. Après refroidissement, on chasse les solvants sous vide. Un corps cristallise. On l'essore, le sèche. Il fond à 68-69°. Le point de fusion d'un mélange avec un échantillon de phénylthiocarbamate d'éthyle préparé par une méthode sûre ne présente aucune dépression.



B -Bilan pondéral : Sur les mêmes quantités , desséchées ainsi qu'il est décrit plus haut , on procède au chauffage suivant : la température est portée tout d'abord en 3 heures de 250 à 300°, puis on complète la réaction en portant le bain métallique à 300-350° pendant 2 h. Mais la masse se colore légèrement . Poids de distillat : 7 g (théoriquement : 7,8g) - Volume : 8 cm<sup>3</sup> - Poids dans le ballon : 20,2 g.

Des solutions bicarbonatées, on retire 17,2 g de phényl-3 hydroxy-4 coumarine , assez colorée et aussi 0,8 g d'une fraction difficilement soluble dans le bicarbonate.

La couche étherée contient un résidu très coloré: poids : 1,4 g - Rendement global de l'opération : 90 %.

Pour les condensations suivantes , il s'agira, sauf mention particulière , de la technique d'extraction au bicarbonate et de l'appareillage avec long tube.

Phényl-3 hydroxy-4 méthyl-6 coumarine, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (II)

5 g (1 mol.) de phényl-malonate d'éthyle et 2,5 g (1,1 mol.) de p-crésol chauffés à 230° pendant 48 heures donnent 2,2 g de cette coumarine . Rendement : 45 % . Recristallisation dans l'alcool : P.F. 195°

Analyse : C% calc. 76,1 tr. 76,0 - H% calc. 4,7 tr. 4,8

Cette substance présente 2 maxima d'absorption dans l'U.V. à 288 et 317 mμ .

Le dérivé acétylé s'obtient par action de 0,3<sup>g</sup> de coumarine, mélangés à 3 cm<sup>3</sup> d'Ac<sub>2</sub>O et 1 cm<sup>3</sup> de pyridine . Comme la dissolution est incomplète , on chauffe le mélange à ébullition douce sous reflux jusqu'à homogénéisation . Par refroidissement après 24 heures , aucun précipité n'apparaît . On évapore alors au B.M. sous vide une partie de la pyridine . A température ordinaire , l'acétate précipite . P.F. 169-170° . Spectre U.V. : 2 maxima à 290 et 325 mμ .

Phényl-3 hydroxy-4 méthyl-7 coumarine, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (III)

1er essai: Traiter 6 g (1 mol.) de phényl malonate et 5 g (1,8 mol.) de m- crésol pendant 3 jours à 200°. Par refroidissement à la glacière, le mélange se prend en masse. Essorer , recristalliser dans l'alcool P.F.: 225° - Rendement: 3 g, soit 47 %.

2ème essai : On part de 10 g de m-crésol (1 mol.) et de 23 g de phényl-malonate (1 mol.) . L'opération est effectuée en éliminant l'alcool éthylique au fur et à mesure de sa formation . Temps de chauffage: 3 h à 350° - Poids distillé : 8 g (10 cm<sup>3</sup>) - Poids total obtenu dans le ballon : 25 g . Poids après extraction dans le bicarbonate de Na: 20,2 g soit un rendement de 82% de la théorie.

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

Spectre : un maximum principal à 312 m $\mu$  et un maximum secondaire (qui ne disparaît pas après trois recristallisations) à 290 m $\mu$ . Le dérivé acétylé, obtenu par simple ébullition de la coumarine ci-dessus (2g) et de 20 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, fond à 151°. Recristallisé, il fond à 155° (à partir de l'alcool à 95°). Spectre : deux maxima à 300 et à 323 m $\mu$ .

Phényl-3-hydroxy-4 méthyl-8 coumarine, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (IV)

1er essai : Elle s'obtient par action de 6 g (1 mol.) de malonate et 5 g (1,8 mol.) d'o-crésol pendant 3 jours à 250°. Distiller l'excès d'o-crésol (3,5 g). Après séjour à la glacière, le résidu se prend en masse ; on l'essore, le lave à l'alcool froid et on obtient un produit blanc-crème. Rendement : 3% - Recristallisé, il fond à 226° (alcool).

2ème essai : Cette condensation a été effectuée avec un rendement de 78 % en distillant l'alcool. Phényl-malonate utilisé : 20 g (1 mol.), o-crésol : 10 g (1,1 mol.). La durée de chauffage a été de 3 heures, à une température croissant lentement de 300 à 370°. Cependant, en fin d'opération, on note un noircissement des réactifs. Vitesse de distillation de l'alcool : environ 1 goutte toutes les 35 secondes. Poids du distillat : 6 g (volume : 7,5 cm<sup>3</sup>). Le produit extrait des solutions bicarbonatées pèse 16,5 g (dont 1,5 g difficilement soluble dans la solution de bicarbonate à l'ébullition). P.F. : 224° (alcool).

L'acétylation s'effectue dans les conditions usuelles. Mais par refroidissement, on n'observe aucune précipitation. Aussi, on sature de coumarine, porte à l'ébullition et filtre pour séparer les impuretés et l'excès de coumarine. L'acétate précipite en paillettes jaunes, onctueuses au toucher. P.F. : 167° - P.F. recristallisé : 167° (alcool)

Spectre U.V. : pour la coumarine, 2 maxima : 265 et 318 m $\mu$   
pour l'acétate, 1 maximum : 295 m $\mu$

Phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-6 coumarine, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (V)

Une molécule de l'ester monométhylé de l'hydroquinone (12,4g) et une molécule de malonate (23,6 g) sont traitées avec distillation de l'alcool. En 2 heures, de 250 à 325°, on recueille 7,1 g puis dans les deux heures suivantes, la température étant maintenue de 325 à 375°, 0,8 g d'alcool. Après refroidissement, 27,5 g de coumarine sont isolés dans le ballon. Après extraction au bicarbonate, 20 g de coumarine pure sont obtenus alors que restent insolubles 5 g de résidu goudronneux. Recristallisée dans l'alcool, elle fond à 223°. Rendement 78 %. Maxima d'absorption dans l'U.V. : 270 et 330 m $\mu$ .

Acétylation : on mélange deux grammes de coumarine, 20 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 1 cm<sup>3</sup> de pyridine. Comme rien ne précipite, on sature la solution de coumarine, porte à l'ébullition, filtre. Par



refroidissement, on a des cristaux - P.F.  $138^{\circ}$  . Recristallisés dans l'alcool , P.F.  $138^{\circ}$  - Deux maxima dans l'U.V. 290 et 347 m $\mu$ .

Phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (VI)

1er essai : 6 g (1 mol.) de phényl-malonate et 5 g (1,6 mol.) d'ester monométhylé de la résorcine chauffés 3 jours à  $250^{\circ}$  donnent par refroidissement un corps qu'on essore. Point de fusion :  $199^{\circ}$  - Rendement : 42 %.

2ème essai : On chauffe pendant 48 heures à  $250^{\circ}$  6g (1 mol.) de malonate et 3,1 g (1 mol.) d'ester, puis on extrait après refroidissement par une solution saturée de bicarbonate de sodium à l'ébullition . Poids sec de coumarine : 4,7 g soit un rendement de 72 % . On la recristallise dans l'alcool . P.F.  $207^{\circ}$

L'acétylation porte sur 1 g de coumarine, 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et une quantité de pyridine juste suffisante pour solubiliser le tout : on termine l'opération par une ébullition douce de 1 minute. Par refroidissement, se déposent des cristaux blancs. P.F.  $168^{\circ}$  .

Les valeurs dans l'U.V. sont respectivement : un maximum à 317 m $\mu$  et un maximum à 327 m $\mu$ .

Phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-8 coumarine, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (VII)

1er essai : Après 3 jours de chauffage à  $250^{\circ}$  de 6 g (1 mol.) de phényl-malonate et de 3,1 g (1 mol.) de g $\alpha$ facol, on n'obtient qu'une huile brune qui ne cristallise pas , même en présence d'une trace d'alcool.

2ème essai : 2,4 g (0,9 mol.) de g $\alpha$ facol et 5 g (1 mol.) de malonate sont alors portés à  $300-320^{\circ}$  pendant 45 heures. Pas de cristallisation à la glacière . On traite au bicarbonate et, après séchage , on obtient 0,2 g de coumarine . Rendement : 3 % .

3ème essai : Effectué à l'aide de la méthode avec enlèvement de l'alcool . On part d'un dixième de molécule-gramme de chacun des constituants et la température du bain métallique est portée en 6 heures de  $250$  à  $400^{\circ}$  . Poids de distillat recueilli : 8,5 g. Mais la masse obtenue est en partie carbonisée . On extrait au bicarbonate. La 1ère fraction donne par acidification une gomme qui, après une nuit , prend une structure cristalline . Recristallisée dans l'alcool à  $95^{\circ}$  , ces cristaux fondant à  $197^{\circ}\text{C}$  (poids 2,6 g). La 2ème fraction, essorée et recristallisée dans l'alcool, se présente sous forme de cristaux chamois , fondant à  $198^{\circ}\text{C}$  (Poids 1,4 g) . Le rendement de l'opération est donc de 15 % . Spectre U.V. : un maximum important à 301 m $\mu$  une autre apparaît après une 2ème recristallisation dans l'alcool à 250 m $\mu$  (moins accentué).

1. The first part of the report is a general introduction to the subject of the study.

2. The second part of the report is a detailed description of the methods used in the study.

3. The third part of the report is a discussion of the results of the study and their implications for the field of research.

4. The fourth part of the report is a conclusion and a list of references.

5. The fifth part of the report is a list of appendices.

6. The sixth part of the report is a list of figures and tables.

7. The seventh part of the report is a list of footnotes.

8. The eighth part of the report is a list of acknowledgments.

9. The ninth part of the report is a list of abbreviations.

10. The tenth part of the report is a list of symbols.

11. The eleventh part of the report is a list of units.

12. The twelfth part of the report is a list of definitions.

Analyse : C% calc. 70,3, tr. 70,2 - H% calc. 4,7, tr. 4,9

L'acétate obtenu dans les conditions usuelles avec la quantité minimum de pyridine, précipite lentement : ce sont des prismes jaune clair fondant à 155-156°. Recristallisés dans l'alcool à 95°, ils ont un P.F. de 156°.

Le spectre U.V. présente un maximum principal à 302 mμ et un maximum secondaire à 250 mμ.

Phényl-3 dihydroxy-4-6 coumarine, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (VIII)

S'obtient par 6 h. d'ébullition à 250° de 12 g (1 mol.) de malonate et de 6 g (1,1 mol.) d'hydroquinone. Le résidu, pris en masse, est extrait au bicarbonate. Recristallisé dans le méthanol, il donne des cristaux blancs. Poids: 4 g - Rendement : 31% - P.F. 263°

Le spectre d'absorption dans l'U.V. présente deux maxima à 290 et 332 mμ.

Dans la couche étherée, après enlèvement du solvant, on isole par distillation 5 g d'un corps passant à 166° sous 10 mm qui cristallise dans le ballon par refroidissement. P.F. 156° - Le résidu pèse 2 g. Le distillat, après traitement par l'éther de pétrole qui dissout le phényl-malonate, présente un point de fusion de 210° (2 g); c'est de l'hydroquinone récupérée. Dans l'éther de pétrole, on sépare 3 g de phényl-malonate d'éthyle. Avec cette récupération, le rendement global de la condensation s'élève à 47 %.

Acétylation : 1 g de coumarine, 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 3 cm<sup>3</sup> de pyridine. La dissolution est complétée par une courte ébullition à reflux. Le diacétate cristallise lentement à froid. P.F. 198°.

Phényl-3 dihydroxy-4-7 coumarine, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (IX)

1er essai : 15 minutes à 250° suffisent pour combiner 6 g (1 mol.) de phényl-malonate avec 5 g (1,8 mol.) de résorcine. Poids brut : 3,5 g - Rendement 55 %. Recristallisée dans l'alcool aqueux à 50 %, cette coumarine donne des aiguilles jaunes. P.F. 257-258° 2ème recristallisation, P.F. 285°

Dosage à la soude N/20 : 250-252,5-255-256 pour un poids moléculaire calculé de 254.

Analyse : C% calc. 70,86 tr. 70,69 - H% calc. 3,93, tr. 3,98

Le spectre d'absorption dans l'U.V. présente un maximum à 321 mμ



2ème essai : 6 g (1 mol.) de phényl-malonate d'éthyle et 3 g (1,1 mol.) de résorcine donnent 5 g de cette coumarine après 3 h. de chauffage à 250° - Rendement 77 %.

Acétylation :

1°- Dissolution dans l'anhydride acétique et dans la pyridine. Le dérivé acétylé cristallise en lamelles ; recristallisé dans l'acide acétique, il fond à 210°.

2°- Dissolution dans l'anhydride acétique puis chauffage à reflux pendant 4 h. ; on jette alors dans l'eau et on essore. On reprend par l'anhydride acétique et on soumet à une nouvelle ébullition à reflux pendant 2 heures. Après enlèvement du solvant sous vide, on recristallise dans l'acide acétique glacial. P.F. 210° - On obtient la phényl-3 diacétoxy-4-7 coumarine. Un maximum dans l'U.V. à 313 mμ.

Phényl-3 dihydroxy-4-8 coumarine  $C_{16}H_{12}O_4$  (X) (essai négatif)

Opération effectuée avec distillation de l'alcool. 11g (1 mol.) de pyrocatechine et 23,6 g (1 mol.) de malonate sont chauffés à 250°. Après quelques heures, la quantité théorique d'alcool est distillée. Par distillation sous vide, il passe un corps blanc, d'odeur agréable (Eb<sub>10</sub> : 125-130°). Poids total 15 g - Réaction au  $Cl_3Fe$  : négative. Solubilité dans le bicarbonate de Na : nulle à froid et à chaud - Insoluble dans l'eau à chaud et à froid. Recristallisé dans l'alcool, P.F. 120° - L'extraction au bicarbonate donne une solution vert-rouge, mais, par acidification, aucun précipité n'apparaît.

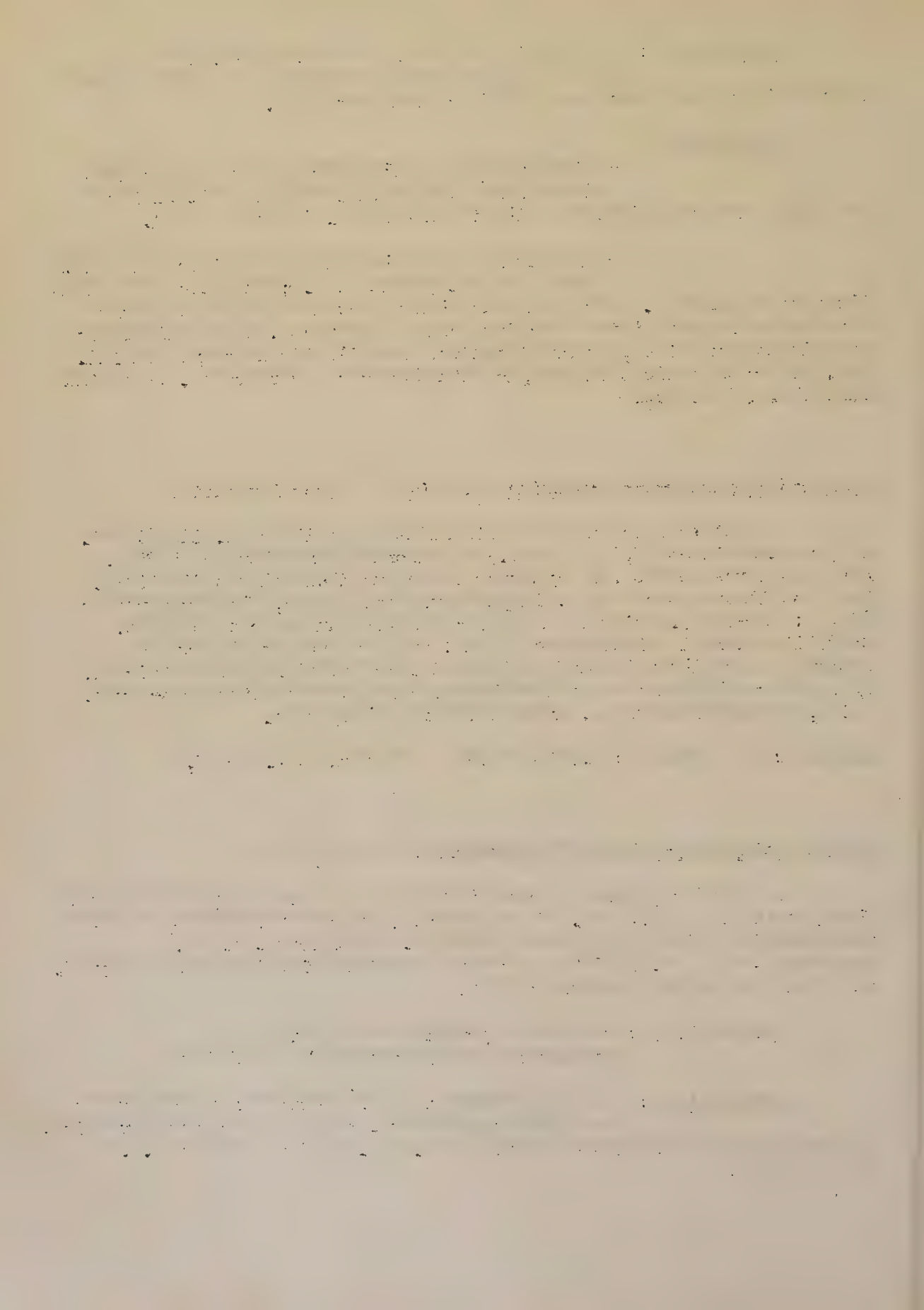
Analyse : C% trouvé : 61,75 - 61,88 H% trouvé : 3,39 - 3,22

Phényl-3 dihydroxy-4 benzo-7-8 coumarine,  $C_{19}H_{12}O_3$  (XI)

On chauffe pendant 2 jours à 230° 5 g (1 mol.) de phényl-malonate d'éthyle et 3,5 g (1,2 mol.) de naphтол-1. Au refroidissement, la masse réactionnelle cristallise dans le ballon. Poids brut : 2,5 g. Rendement : 41% P.F. 267°. Après une recristallisation dans le glycol, on a 2,1 g de produit fondant à 267°.

Spectre U.V. : un maximum principal à 275 mμ  
deux maxima secondaires à 250 et 327 mμ

Acétylation : Dans un mélange de 4 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et de 2 cm<sup>3</sup> de pyridine, on verse 0,3 g de coumarine. La dissolution se produit à l'ébullition. P.F. 214° - 2 maxima U.V. à 275 et 320 mμ.



Phényl-3 hydroxy-4 benzo-6-7 coumarine,  $C_{19}H_{12}O_3$  (XII)

On utilise les mêmes quantités que précédemment, mais on emploie le naphthol-2. Durée du chauffage: 40 h. à  $250^\circ$ . On obtient un produit sirupeux, brun rouge, qui se prend en masse lorsqu'on le refroidit. Poids brut : 2,4 g. Rendement: 45 % - Recristallisé dans l'alcool, il fond à  $198^\circ$ .

Ce produit étant extrêmement coloré en jaune, on le redissout dans une solution de bicarbonate de sodium à l'ébullition. Après refroidissement, on pratique des épuisements à l'éther, jusqu'à ce que ce solvant ne soit pratiquement plus coloré (cinq lavages). Précipiter par HCl, rassembler sur filtre, laver, sécher et cristalliser dans l'alcool. P.F.  $198-199^\circ$ . Néanmoins la coumarine reste jaune, quoique sa coloration soit moins intense. Aussi, la courbe d'absorption dans l'U.V. n'est pas très nette. On relève 3 maxima à 335, 410 et  $430\text{ m}\mu$ .

Acétylation : 0,4 g de coumarine et  $4\text{ cm}^3$  d'anhydride acétique sont solubilisés à froid avec  $2\text{ cm}^3$  de pyridine. La précipitation se produit après 3 jours. P.F.  $212^\circ$

Spectre U.V.: un maximum à  $355\text{ m}\mu$ .

Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5-7 coumarine,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XIII)

1er essai : Cette coumarine s'obtient par chauffage de 48 heures à  $250-280^\circ$  de 5 g (1 mol.) d'ester et de 4 g (1,3 mol.) de xylénol 1,3,5. (\*) A température ordinaire, il y a cristallisation. La recristallisation dans l'alcool donne des cristaux jaunes (poids : 2,5 g) fondant à  $213^\circ$  - Rendement : 45%

Spectre U.V.: un maximum d'absorption à  $297\text{ m}\mu$ .

2ème essai : Par action de 6 g (1 mol.) de malonate sur 3,1 g (0,85 mol.) du phénol, dans les mêmes conditions de température, on isole après extraction au bicarbonate 3,8 g de coumarine, soit 56 % de la théorie. P.F.  $212-213^\circ$ .

Dans l'éther, après enlèvement du solvant, on a les fractions suivantes :  $120-130^\circ$  sous 10 mm : 1,5 g  
 $158-162^\circ$  sous 10 mm : 0,5 g de phényl malonate récupéré.  
 Le rendement global est donc de l'ordre de 62 %.

Acétylation : Elle s'effectue sur 0,2 g de coumarine en présence de  $3\text{ cm}^3$  d'anhydride et de  $1,5\text{ cm}^3$  de pyridine. La dissolution s'opère dès la température ordinaire. P.F.  $184^\circ$

Spectre U.V.: un maximum d'absorption à  $308\text{ m}\mu$

---

(\*) Nous remercions M. Menessier, des Houillères du Nord et du Pas-de-Calais, qui nous a aimablement fourni la série des xylénols nécessaires à ces

1. The first part of the report deals with the general situation of the country and the progress of the work during the year.

2. The second part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

3. The third part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

4. The fourth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

5. The fifth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

6. The sixth part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

7. The seventh part of the report deals with the results of the work during the year and the progress of the work during the year.

Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5-6 coumarine,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XIV)

5 g (1 mol.) de malonate et 3 g (1,2 mol.) de xylol.I.3.4. sont chauffés pendant 3 jours à  $240^\circ$ . Par refroidissement, tout se prend en une masse rouge brun foncé, poids : 1 g - P.F.  $219^\circ$ . Le solide est alors recristallisé dans l'alcool. P.F.  $227^\circ$ . On en retire 0,8 g. L'opération s'est effectuée avec un rendement de 18 %.

Cette substance présente un maximum d'absorption dans l'ultra-violet à 297 m $\mu$ .

Acétylation : 0,3 g de coumarine, 3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 1,5 cm<sup>3</sup> de pyridine. P.F.  $172^\circ$ .

Spectre U.V. : 2 maxima à 296 et 328 m $\mu$

Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-7-8 coumarine,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XV)

En traitant 5 g (1 mol.) d'ester et 4 g (1,6 mol.) de xylol-I.2.3. à la température de  $280^\circ$  pendant 60 h. on obtient par refroidissement des cristaux (poids : 0,9 g). Les eaux-mères, traitées au bicarbonate, en libèrent 0,3 g, ce qui donne un rendement global de 21%. On recristallise le tout dans l'alcool absolu. P.F.  $231^\circ$ .

Analyse : C% calc. 76,6 tr. 76,4 - H% calc. 5,2 tr. 5,1.

Spectre U.V. : 2 maxima à 290 et 317 m $\mu$ .

Acétylation : P.F.  $180^\circ$  - deux maxima U.V. à 300 et 325 m $\mu$ .

Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-6-8 coumarine,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XVI)

L'opération porte sur les mêmes quantités que précédemment (avec le xylol.I.2.4.) On chauffe 80 h. à  $280-300^\circ$ . La masse réactionnelle cristallise par refroidissement. Poids de cristaux : 1,2 g R<sup>t</sup> : 25%. Dans les eaux-mères, extraites au bicarbonate, on récupère 0,7 g de cette coumarine. Le rendement global s'élève à 34%. Par recristallisation, on obtient un produit fondant à  $212^\circ$ .

Dans l'U.V., il présente deux maxima à 295 et 318 m $\mu$

Acétylation : Dans 20 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, on dissout à l'ébullition 4 g de coumarine, on filtre et on laisse refroidir. Des cristaux apparaissent : on les isole, les sèche, P.F.  $147^\circ$ . P.F. après recristallisation dans l'alcool : inchangé.

Le spectre U.V. de ce dérivé présente deux maxima à 295 et 318 m $\mu$ .

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

Phényl-3-hydroxy-4 diméthyl-5-8 coumarine,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XVII)

1er essai : 3,1 g (1 mol.) de xylénol-1.2.5 et 6 g (1 mol.) de malonate, chauffés à  $250^\circ$  durant 100 heures cristallisent mais le produit est très impur. L'extraction au bicarbonate donne :

- Dans les eaux bicarbonatées, un précipité jaune pesant 0,6 g qu'on recristallise dans l'alcool éthylique d'où il se sépare sous forme de belles paillettes jaune-ocre. P.F.  $238^\circ$ . Rt : 7%

- Dans la couche étherée, après avoir chassé le solvant, une fraction  $50-80^\circ$  sous 760 mm : 1 g; une fraction  $115-125^\circ$  sous 10 mm : 2g qui cristallisent (P.F.  $75^\circ$  : c'est le xylol récupéré), une fraction  $130-180^\circ$  sous 10 mm : 2 g de produits non identifiés et traces de phényl-malonate.

Le spectre U.V. présente un maximum principal à 315 m $\mu$ , un autre plus faible est situé à 267 m $\mu$ .

2ème essai : avec distillation de l'alcool.

Une molécule de xylol (12,2 g) et une molécule de malonate (23,6 g). La température du bain métallique est montée à  $335^\circ$  en une heure. (Poids d'alcool distillé : 3 g; volume : 5 cm<sup>3</sup> - dans l'heure suivante de  $335$  à  $355^\circ$  : 3 g d'alcool - et dans la 3ème heure de  $355$  à  $375^\circ$  : 2 g d'alcool). Chauffage total : 3 heures. Poids du distillat : 8 g. Poids sec dans le bicarbonate : 17 g. Rendement : 64%. Poids de goudrons : 3 g.

Dérivé acétylé : 2 g de coumarine dans 20 cm<sup>3</sup> d'anhydride. Dissolution à l'ébullition. P.F. brut :  $166^\circ$ . P.F. après recristallisation  $168^\circ$  (alcool). Aiguilles soyeuses jaune clair.

Le spectre d'absorption dans l'U.V. pour l'acétate possède un maximum à 310 m $\mu$ .

Phényl-3 hydroxy-4 triméthyl-5-7-8 coumarine,  $C_{18}H_{16}O_3$  (XVIII)

Cette coumarine est obtenue en faisant bouillir 5 g (1 mol.) de phényl-malonate d'éthyle avec 3,5 g (1,2 mol.) de triméthyl phénol.1.2.3.5. pendant 50 heures à  $280-300^\circ$ . Elle cristallise en aiguilles. La totalité du mélange est extrait au bicarbonate : on observe une forte fluorescence verte. Poids sec : 2,4 g. Recristallisation dans l'acide acétique P.F. :  $220^\circ$  - Rendement : 41%.

Un maximum d'absorption dans l'U.V. à 300 m $\mu$ .

Dérivé acétylé non obtenu, ni par ébullition avec l'anhydride acétique ni à froid en présence de pyridine.



Phényl-3 hydroxy-5 propoxy-6 coumarine,  $C_{18}H_{16}O_4$  (XIX)

5 g (1 mol.) de phényl malonate d'éthyle et 3,2 g (1 mol.) de monoprépyl hydroquinone sont traités 72 heures à 250°. La précipitation ne se produit qu'au bout de plusieurs jours à la glacière et le produit est amorphe. On extrait au bicarbonate 1,7gde cette coumarine - Rendement: 27%. Après recristallisation dans le glycérol, le point de fusion est de 171°.

Cette substance présente un maximum principal d'absorption dans l'U.V. à 327 mμ et un maximum secondaire faiblement accentué à 265 mμ.

Le dérivé acétylé a été préparé par dissolution dans l'anhydride acétique bouillant, puis le précipité obtenu par refroidissement a été recristallisé dans l'alcool à 95° - P.F. 123°

Absorption ultra-violette : 1 maximum principal à 288 mμ  
et 1 maximum secondaire à 337 mμ.

Phényl-3 hydroxy-4 propoxy-7 coumarine,  $C_{18}H_{16}O_4$  (XX)

Dans les mêmes conditions que précédemment, les mêmes quantités de monoprépyl résorcine et de malonate ne donnent une cristallisation qu'après un séjour de deux jours à la glacière et deux jours à température ambiante. Recristallisée dans l'alcool, la coumarine fond à 185° - Rendement : 20%.

Le maximum d'absorption dans l'U.V. se situe à 325 mμ; comme pour la substance précédente, un maximum peu marqué est visible à 265 mμ

Le dérivé acétylé, préparé par ébullition de la coumarine dans l'anhydride acétique, fond après recristallisation dans l'alcool à 208°.

Spectre U.V. 2 maxima à 271 et 320 mμ.

Phényl-3 hydroxy-4 méthyl-5 isopropyl-8 coumarine,  $C_{19}H_{18}O_3$  (XXI)

4 g de thymol (1,25 mol.) et 5 g de phényl-malonate d'éthyle (1 mol.) traités 90 h. à la température de 250-270°, puis 20h. à 300-320°, refroidis, puis extraits au bicarbonate libèrent 1,3 g de cette coumarine. P.F. 151°. On la recristallise dans l'acide acétique aqueux - Rendement : 21%.

Le spectre U.V. présente un maximum d'absorption à 298 mμ.

Phényl-3 hydroxy-4 chloro-6 coumarine,  $C_{15}H_9O_3Cl$  (XXII)

1 molécule de phényl-malonate (5 g) et 1,3 molécule de p.chloro-



phénol (3,5 g) chauffés 86 h. à 250-270° et 22 h. à 300-320° donnent un produit noir et goudronneux; traitée au bicarbonate à l'ébullition, refroidie et extraite à l'éther, la couche aqueuse séparée est acidifiée. Poids du produit brut : 0,8 g - P.F. 247° - Rendement 15%

Dérivé acétylé non obtenu.

Phényl-3 hydroxy-4 nitro-6 coumarine,  $C_{15}H_9O_5N$  (essai négatif)

5 g de phényl malonate d'éthyle (1 mol.) et 3 g de para-nitro-phénol chauffés 24 h. à 250° donnent une carbonisation complète du mélange.

Phényl-3 hydroxy-4 nitro-7 coumarine,  $C_{15}H_9O_5N$  (essai négatif)

La condensation n'a pas lieu avec le m-nitrophénol à 250°. On récupère les réactifs mis en œuvre.

#### CONDENSATIONS AVEC LE METHYL-MALONATE D'ETHYLE

Méthyl-malonate d'éthyle,  $C_8H_{14}O_4$

Préparé suivant la technique décrite dans "Organic Synthesis" (26)

Méthyl-3 hydroxy-4 coumarine,  $C_{10}H_8O_3$  (XXIII)

Les essais ont été effectués sur les quantités suivantes:  
10 g de méthyl malonate d'éthyle et 5,5 g de phénol, c'est-à-dire sur des quantités équimoléculaires.

1er essai: On soumet les réactifs à un chauffage de 48 h. à la température de 220°, puis on procède à une extraction sur 3 g du mélange. Dans le bicarbonate, aucun précipité n'apparaît. Dans l'éther, il est possible de récupérer 1 g de produit passant à 95°-100° sous 10 mm (méthyl malonate de départ). Le résidu résineux pèse 0,5 g.

Les réactifs sont à nouveau placés au bain métallique pendant 24h. à 250°. Après refroidissement, 3 g sont à nouveau extraits. Rien n'apparaît dans le bicarbonate et, dans la fraction étherée, on isole 1 g de méthyl-malonate.

Enfin, le mélange réactionnel est à nouveau chauffé pendant 48h. à 250°. La solution refroidie cristallise, mais le produit est extrêmement noir, sans doute à cause de surchauffes. Il apparaît, après



neutralisation des solutions bicarbonatées, un faible précipité blanc pesant 0,2 g. Recristallisé dans l'alcool, il fond à 231°. Rendement 3,3% sur les 6 g de méthyl malonate restant en réaction après 2 prélèvements.

Spectre U.V.: 2 maxima à 281 et 307 mμ.

2ème essai: Pendant 72 h. on chauffe le mélange à une température voisine de 300°, puis pendant 54 h. on maintient le bain métallique à 280°. Après ces 4 jours, le mélange réactionnel se prend en masse dès la sortie du bain métallique sans qu'il soit nécessaire de refroidir. Poids séparé : 9,3 g (soulignons ici la perte de poids : 15,5 - 9,8 = 6,2 g). Par extraction au bicarbonate, on sépare 6 g d'un produit qui, après 2 recristallisations dans l'alcool, présente un point de fusion de 231°. Le dérivé acétylé préparé par dissolution à chaud dans l'anhydride acétique présente un point de fusion de 154° (2 maxima dans l'U.V. à 270 et 310 mμ). On arrive à isoler 1 g de méthylmalonate de départ dans les solutions étherées de lavage. Le rendement de l'opération est de 60% et de 67% si l'on tient compte du malonate récupéré.

### 3ème essai : Tube avec réfrigérant

Après 4 jours à 250°, le mélange est extrait au bicarbonate et à l'éther. Quelques milligrammes de substance apparaissent après neutralisation des eaux bicarbonatées. Par contre, on récupère dans l'éther 7 g de méthyl malonate, 2 g d'une fraction passant entre 97 et 150° sans palier défini. 1 g reste comme résidu dans le ballon de distillation.

### Tube sans réfrigérant

Dans les mêmes conditions, 5 g de coumarine sont isolés. Rendement 50%.

### Di-méthyl-3.7 hydroxy-4 coumarine, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (XXIV)

1er essai: L'opération porte sur 10 g (1 mol.) de méthyl malonate et 6,2 g de m-crésol (1 mol.). Durée de chauffage : 100 heures. Température : 250-275°. Dans le bicarbonate, on isole 0,5 g d'un solide blanc fondant à 226-227° après recristallisation dans l'alcool aqueux à 50% (Spectre U.V.: 2 maxima à 280 et 305 mμ). Dans l'éther, on rectifie sous un vide de 10 mm :

|                                                   |       |
|---------------------------------------------------|-------|
| - une fraction 95-100° (méthyl malonate récupéré) | 5 g   |
| - une fraction 100-150°                           | 1 g   |
| - résidu                                          | 0,5 g |

Le rendement est de 4,5% et, après récupération, de 9%.

2ème essai: sur les mêmes quantités de produit, on procède à un chauffage de 200 h. : 48 h. à 240° et 152 h. à 260°. Dans le bicarbonate, on a 2,7 g de coumarine fondant à 228° (depuis l'alcool aqueux). Dans l'éther, on récupère 2 g de malonate non combiné et



1 g de crésol. Rendement 25 et 31% .

Analyse : C% calc. 69,47, tr. 69,10 H% calc. 5,26, tr. 5,31

Acétylation: 1 g de coumarine est dissous dans l'anhydride acétique (10 cm<sup>3</sup>). Au bout de 3 jours, prise en masse, P.F. brut: 131°. Recristallisé dans l'alcool aqueux à 50%, l'acétate fond à 131° également (dans l'U.V. 2 maxima à 278 et 303 mμ).

Diméthyl-3-8 hydroxy-4 coumarine C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (XXV)

On opère avec les mêmes quantités que précédemment, mais le crésol est, dans ce cas, l'o-crésol. 300 h. de chauffage à 240°, puis 260° et enfin 300°. Cristallisation en masse par refroidissement. Poids total: 8 g. Dans le bicarbonate, on trouve 2,3 g d'un produit qui, recristallisé dans un mélange d'alcool à 95° (40%) et d'eau (60%), fond à 199° (petits cristaux blancs). (Valeur des 2 maxima dans l'U.V.: 286 et 307 mμ). Dans l'éther, on récupère 1 g de malonate et 1 g d'une fraction 120-180° sous 11 mm. - Rendement : 21% et 23%

Analyse : C% calc. 69,47, tr. 69,26 - H% calc. 5,26, tr. 5,26

Acétylation : 1 g de coumarine, 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, 1 cm<sup>3</sup> de pyridine. Beaux cristaux rhomboédriques. F. 172° (spectre U.V.: deux maxima d'absorption à 275 et 310 mμ).

Méthyl-3 hydroxy-4 méthoxy-6 coumarine, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (XXVI)

10 g de méthyl-malonate (1 mol.) et 7,1 g de monométhyl-hydroquinone (1 mol.) chauffés 94 h à 230-250° cristallisent lentement par refroidissement. Dans le bicarbonate: 1,5 g. Recristallisé dans l'alcool à 95° - F. 221-222°. Dans l'éther: -3g de méthyl malonate passant à 90-100° sous 9 mm.

-6g d'une fraction 100-185° sous 9 mm avec un palier à 130-140°. Une deuxième rectification donne 3 g passant à 130-140°/9mm, cristallisant dans le ballon (méthyl-hydroquinone) et 2,5 g passant à 150-221°/9 mm sans palier.

-2g de résidus

Rendement: 13% et 20% avec récupération.

Le dérivé acétylé est obtenu par ébullition de 0,5 g de la coumarine avec 5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Les cristaux jaunes isolés fondent à 167°. Recristallisé dans l'alcool, P.F. 167-168°.

Les valeurs pour l'absorption U.V. de ces 2 dérivés sont:

pour la coumarine : 2 maxima à 285 et 320 mμ  
pour l'acétate : 2 maxima à 270 et 310 mμ



Méthyl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine,  $C_{11}H_{10}O_4$  (XXVII)

Mêmes proportions mais avec la monométhyl résorcine, on ne chauffe que 60 h. à 230-250°. Par refroidissement, apparaissent des cristaux et finalement, la totalité se prend en masse. Dans la couche étherée, on récupère par distillation sous 13 mm:

4 g d'une fraction 95-120° (méthylmalonate)  
1 g résidu

Dans le bicarbonate, on isole 4,4 g d'un produit fondant à 228° (depuis l'alcool). Rendement 37%, et 62% avec récupération.

Acétylation : elle porte sur 0,5 g de coumarine et 5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. La dissolution est effectuée à l'ébullition P.F. 135°. Après une recristallisation dans l'alcool aqueux. P.F. 135°

Analyse : C% calc. 62,90, tr. 62,78 - H% calc. 4,83, tr. 4,92 pour  $C_{13}H_{12}O_5$ . Maxima d'absorption dans l'U.V. pour la coumarine: 286 et 312 mμ pour l'acétate : 291 et 316 mμ.

Méthyl-3 dihydroxy-4-6 coumarine,  $C_{10}H_8O_4$  (XXVIII)

8h. de chauffage à 250-275° d'un mélange équimoléculaire de méthyl-malonate (10 g) et d'hydroquinone (6,3 g). Par refroidissement on observe une lente cristallisation. La solution reste fortement brune.

Dans le bicarbonate, on isole 1 g d'un précipité pulvérulent brun sale qui, traité à nouveau au bicarbonate, précipité, séché et recristallisé, fond à 285°. Dans l'éther, on trouve :

- 2,5 g passant à 95-100° sous 10 mm (méthyl-malonate)
- 4 g passant à 170° sous 10 mm, cristallisant de suite dans le ballon (cristaux blancs) P.F. brut 178-179° recristallisés dans le benzène, P.F. 178° : hydroquinone récupérée. P.F. mélange non abaissé).
- 3,5 g de résines.

Rendements : 10% et 25% avec récupération.

Dans l'U.V., 2 maxima à 280 et 322 mμ.

Méthyl-3 dihydroxy-4-7 coumarine,  $C_{10}H_8O_4$  (XXIX)

On part de 10 g de méthyl malonate (1mol.) et de 6,3 g de résorcine (1 mol.)

Ier essai : Après 3h 1/2 de chauffage à 275°, il se produit un brunissement du mélange réactionnel. L'extraction bicarbonatée ne donne rien.



2ème essai : Le mélange ne reste qu'une heure à une température de 275°. Par refroidissement, on observe une cristallisation en masse. La couche étherée donne, après évaporation et distillation, une huile jaune passant de 150 à 250° sans palier. Poids : 1,5 g - Résidu 0,5 g des eaux bicarbonatées précipitent par acidification 8,8 g de coumarine  
Rendement : 77 %.

Purification : Le corps brut commence à fondre vers 250° et paraît hétérogène. Il est soumis à la distillation moléculaire : le distillat une poudre jaune clair, cristalline, fond à 260-270°, tandis que le résidu fond aux environs de 290°. On traite alors le distillat par l'alcool bouillant, filtre et refroidit. La solution jaune clair obtenue laisse déposer par refroidissement des aiguilles blanches P.F. 296-297° (se sublimant avant fusion dès 260°); Recristallisées à nouveau dans l'alcool, elles fondent à 298-299°. Une troisième recristallisation est alors effectuée en milieu alcoolique très dilué. P.F. 302-303°.

Analyse : C% calc. 62,50, tr. 62,22 - H% calc. 4,16, tr. 4,30

Un maximum dans l'U.V. à 309 mμ.

Acétylation : 1)- 0,5 g de coumarine sont traités à ébullition douce pendant 3 h. avec 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. On jette sur de la glace, légèrement acidifiée à SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>. Le produit huileux qui s'est séparé cristallise. On l'essore et on le recristallise dans l'alcool. Les cristaux blancs isolés ont un point de fusion de 155°.

Analyse : C% calc. 60,86, tr. 60,75 - H% calc. 4,34, tr. 4,41  
(pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>, soit le diacétate-4.7)

Dans l'U.V., un seul maximum à 280 mμ

2)- 1,5g de coumarine sont dissous dans 15 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 5 cm<sup>3</sup> de pyridine. La dissolution est immédiate à froid. Refroidi à la glacière, le mélange cristallise en beaux cristaux blancs fondant à 181°. P.F. mélangé avec les cristaux précédents : 148°

|                    |          |              |             |
|--------------------|----------|--------------|-------------|
| Analyse : C% calc. | H% calc. | C% tr. 60,66 | H% tr. 4,38 |
| pour :             |          |              |             |
| le monoacétate     | 61,53    | 4,27         |             |
| le diacétate       | 60,86    | 4,34         |             |

Dans l'U.V., 2 maxima à 280 et 311 mμ.

Méthyl-3 hydroxy-4 benzo-7.8 coumarine, C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (XXX)

3 jours de chauffage à 240° de 10 g de malonate (1 mol.) et de 8,3 g de naphтол-1 (1 mol.) donnent, par refroidissement, quelques cristaux. La réaction ne paraissant pas terminée, on complète l'opération par 2 jours de chauffage à 260-270°. Dans le bicarbonate : 2,5 g de produit sec P.F. 277° (alcool). Dans l'éther : 3 g de malonate, 6 g passant de 100-160°/11 mm (palier à 150-155°), cristallisant par refroidissement.

*Journal of Management Studies*, 19(6), 701-718.

dissement. Après recristallisation dans le benzène (poids sec: 2,5 g)- P.F.: 95°. Recristallisé dans l'eau, ce corps fond à 98°. P.F. mélangé avec le naphтол-1 : non abaissé, -2 g de résidu fortement coloré.

Rendement: 19% et 28% avec récupération.

Analyse: C% calc. 74,33, tr. 73,85 - H% calc. 4,42, tr. 4,45

3 maxima d'absorption dans l'U.V.: 255, 275 et 320 mμ.

Dérivé acétylé: 0,5 g de coumarine, 5 g d'anhydride acétique, 1,5 g de pyridine. Il cristallise en prismes jaune clair, après quelques heures. P.F. brut : 191° - Recristallisé dans l'alcool sous formes d'aiguilles soyeuses P.F. 192°.

Analyse : C% calc. 71,65, tr. 71,50 - H% calc. 4,47, tr. 4,49 pour  $C_{16}H_{12}O_4$  -

3 maxima d'absorption à 275, 307 et 320 mμ.

Méthyl-1 hydroxy-4 benzo-6.7 coumarine,  $C_{14}H_{10}O_3$  (XXXI)

Mêmes quantités avec le naphтол-2, mêmes conditions de chauffage. Une solution rouge noir foncé est obtenue. Elle cristallise en masse par refroidissement. Poids total: 14 g. Par traitement au bicarbonate, une solution jaune intense se forme, tandis qu'au fond du récipient reste une huile noire. Après refroidissement, on extrait à l'éther (3 fois) et précipite par HCl. Le précipité essoré, lavé et séché, pèse 2,4 g. Dans les couches étherées, après enlèvement du solvant, on isole:

- 1 g de méthyl malonate
- une fraction 120-170°/9 mm (Poids: 3 g), cristallisant dans le ballon P.F. brut : 110° - P.F. après recristallisation dans le toluène: 126° - P.F. mélangé avec le naphтол-2 ; non abaissé.
- une fraction 170-185°/9 mm (Poids: 6,5 g) qui cristallise aussi mais est fortement colorée en jaune (naphтол-2 entraîné).
- résidu : poids 1 g.

Rendement 18% et 30% en tenant compte du naphтол récupéré.

Acétylation: Les 2,4 g de coumarine impure sont traités avec 25 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 5 g de pyridine. La solution obtenue, très jaune, laisse déposer après 3 jours quelques cristaux, jaune paille, de point de fusion brut : 258-259° : c'est la coumarine de départ, mais un peu plus pure. Recristallisée dans l'alcool, elle fond à 266-267°. On chasse alors la presque totalité des solvants. Par refroidissement, on obtient des cristaux jaune ocre, fondant à 163°. Recristallisés dans l'alcool, ils fondent à 176°. Une deuxième recristallisation dans l'alcool élève le point de fusion à 177°.

CONDENSATIONS AVEC LE (NAPHTYL-1) MALONATE D'ETHYLE

(Naphtyl-1) malonate d'éthyle,  $C_{17}H_{18}O_4$

Pour la préparation utilisée, voir (96)

(Naphtyl-1)3-hydroxy-4 coumarine,  $C_{19}H_{12}O_3$  (XXXII)

5 g (1 molécule) de (naphtyl-1) malonate d'éthyle et 2 g (1,2 mol.) de phénol sont chauffés 72 heures au bain métallique à 250°. Après extraction, on isole 3 g de produit sec qui, recristallisé dans l'acide acétique, fond à 222° - R<sup>t</sup> : 60 %

Spectre U.V. : 2 maxima à 282 et 309 mμ.

(Naphtyl-1)3-hydroxy-4 méthyl-7 coumarine,  $C_{20}H_{14}O_3$  (XXXIII)

Après 3 jours de chauffage à 250-275° de 3 g de m-crésol (1,5 mol.) et de 5 g de naphtyl-malonate, on isole 2,2 g de cette coumarine. P.F. 225° après recristallisation dans l'acide acétique. Rendement: 40%

Spectre U.V. : 2 maxima à 283 et 310 mμ.

(Naphtyl-1)-3 hydroxy-4 benzo-7.8 coumarine,  $C_{23}H_{14}O_3$  (XXXIV)

On porte pendant 24 heures à 275° 5 g de (naphtyl-1) malonate d'éthyle (1 mol.) et 2,5 g de naphtol-1 (1 mol.). Après refroidissement, le mélange réactionnel cristallise en masse. Extrait au bicarbonate, il donne par acidification 4 g d'un composé qui est recristallisé dans l'alcool. Le point de fusion montre quelques anomalies : Le produit se décompose vers 150°, semble perdre un solvant, se liquéfie puis se solidifie à nouveau. Sous cet état, il fond à 248°.

Rendement: 68%.

(Naphtyl-1)-3 hydroxy-4 benzo-6-7 coumarine,  $C_{23}H_{14}O_3$  (XXXV)

Dans les mêmes conditions et avec les mêmes quantités, on obtient par dissolution dans une solution de bicarbonate de sodium une coloration jaune intense qui donne par acidification un produit jaune vif.

Poids sec: 3g. - R<sup>t</sup>: 51% - Recristallisation dans l'alcool à 95° . P.F. 211°.

1. What is the purpose of the study?  
 2. What are the research questions or hypotheses?  
 3. What is the study design?  
 4. What are the variables?  
 5. What are the results?  
 6. What are the conclusions?  
 7. What are the limitations?  
 8. What are the implications?  
 9. What are the strengths?  
 10. What are the weaknesses?  
 11. What are the contributions?  
 12. What are the future directions?  
 13. What are the ethical considerations?  
 14. What are the funding sources?  
 15. What are the conflicts of interest?  
 16. What are the acknowledgments?  
 17. What are the references?  
 18. What are the appendices?  
 19. What are the footnotes?  
 20. What are the tables?  
 21. What are the figures?  
 22. What are the legends?  
 23. What are the captions?  
 24. What are the subtitles?  
 25. What are the keywords?  
 26. What are the abstracts?  
 27. What are the introductions?  
 28. What are the discussions?  
 29. What are the conclusions?  
 30. What are the acknowledgments?  
 31. What are the references?  
 32. What are the appendices?  
 33. What are the footnotes?  
 34. What are the tables?  
 35. What are the figures?  
 36. What are the legends?  
 37. What are the captions?  
 38. What are the subtitles?  
 39. What are the keywords?  
 40. What are the abstracts?  
 41. What are the introductions?  
 42. What are the discussions?  
 43. What are the conclusions?  
 44. What are the acknowledgments?  
 45. What are the references?  
 46. What are the appendices?  
 47. What are the footnotes?  
 48. What are the tables?  
 49. What are the figures?  
 50. What are the legends?  
 51. What are the captions?  
 52. What are the subtitles?  
 53. What are the keywords?  
 54. What are the abstracts?  
 55. What are the introductions?  
 56. What are the discussions?  
 57. What are the conclusions?  
 58. What are the acknowledgments?  
 59. What are the references?  
 60. What are the appendices?  
 61. What are the footnotes?  
 62. What are the tables?  
 63. What are the figures?  
 64. What are the legends?  
 65. What are the captions?  
 66. What are the subtitles?  
 67. What are the keywords?  
 68. What are the abstracts?  
 69. What are the introductions?  
 70. What are the discussions?  
 71. What are the conclusions?  
 72. What are the acknowledgments?  
 73. What are the references?  
 74. What are the appendices?  
 75. What are the footnotes?  
 76. What are the tables?  
 77. What are the figures?  
 78. What are the legends?  
 79. What are the captions?  
 80. What are the subtitles?  
 81. What are the keywords?  
 82. What are the abstracts?  
 83. What are the introductions?  
 84. What are the discussions?  
 85. What are the conclusions?  
 86. What are the acknowledgments?  
 87. What are the references?  
 88. What are the appendices?  
 89. What are the footnotes?  
 90. What are the tables?  
 91. What are the figures?  
 92. What are the legends?  
 93. What are the captions?  
 94. What are the subtitles?  
 95. What are the keywords?  
 96. What are the abstracts?  
 97. What are the introductions?  
 98. What are the discussions?  
 99. What are the conclusions?  
 100. What are the acknowledgments?  
 101. What are the references?  
 102. What are the appendices?  
 103. What are the footnotes?  
 104. What are the tables?  
 105. What are the figures?  
 106. What are the legends?  
 107. What are the captions?  
 108. What are the subtitles?  
 109. What are the keywords?  
 110. What are the abstracts?  
 111. What are the introductions?  
 112. What are the discussions?  
 113. What are the conclusions?  
 114. What are the acknowledgments?  
 115. What are the references?  
 116. What are the appendices?  
 117. What are the footnotes?  
 118. What are the tables?  
 119. What are the figures?  
 120. What are the legends?  
 121. What are the captions?  
 122. What are the subtitles?  
 123. What are the keywords?  
 124. What are the abstracts?  
 125. What are the introductions?  
 126. What are the discussions?  
 127. What are the conclusions?  
 128. What are the acknowledgments?  
 129. What are the references?  
 130. What are the appendices?  
 131. What are the footnotes?  
 132. What are the tables?  
 133. What are the figures?  
 134. What are the legends?  
 135. What are the captions?  
 136. What are the subtitles?  
 137. What are the keywords?  
 138. What are the abstracts?  
 139. What are the introductions?  
 140. What are the discussions?  
 141. What are the conclusions?  
 142. What are the acknowledgments?  
 143. What are the references?  
 144. What are the appendices?  
 145. What are the footnotes?  
 146. What are the tables?  
 147. What are the figures?  
 148. What are the legends?  
 149. What are the captions?  
 150. What are the subtitles?  
 151. What are the keywords?  
 152. What are the abstracts?  
 153. What are the introductions?  
 154. What are the discussions?  
 155. What are the conclusions?  
 156. What are the acknowledgments?  
 157. What are the references?  
 158. What are the appendices?  
 159. What are the footnotes?  
 160. What are the tables?  
 161. What are the figures?  
 162. What are the legends?  
 163. What are the captions?  
 164. What are the subtitles?  
 165. What are the keywords?  
 166. What are the abstracts?  
 167. What are the introductions?  
 168. What are the discussions?  
 169. What are the conclusions?  
 170. What are the acknowledgments?  
 171. What are the references?  
 172. What are the appendices?  
 173. What are the footnotes?  
 174. What are the tables?  
 175. What are the figures?  
 176. What are the legends?  
 177. What are the captions?  
 178. What are the subtitles?  
 179. What are the keywords?  
 180. What are the abstracts?  
 181. What are the introductions?  
 182. What are the discussions?  
 183. What are the conclusions?  
 184. What are the acknowledgments?  
 185. What are the references?  
 186. What are the appendices?  
 187. What are the footnotes?  
 188. What are the tables?  
 189. What are the figures?  
 190. What are the legends?  
 191. What are the captions?  
 192. What are the subtitles?  
 193. What are the keywords?  
 194. What are the abstracts?  
 195. What are the introductions?  
 196. What are the discussions?  
 197. What are the conclusions?  
 198. What are the acknowledgments?  
 199. What are the references?  
 200. What are the appendices?  
 201. What are the footnotes?  
 202. What are the tables?  
 203. What are the figures?  
 204. What are the legends?  
 205. What are the captions?  
 206. What are the subtitles?  
 207. What are the keywords?  
 208. What are the abstracts?  
 209. What are the introductions?  
 210. What are the discussions?  
 211. What are the conclusions?  
 212. What are the acknowledgments?  
 213. What are the references?  
 214. What are the appendices?  
 215. What are the footnotes?  
 216. What are the tables?  
 217. What are the

[illegible]

## CHAPITRE II

### P R E U V E S   D E   S T R U C T U R E

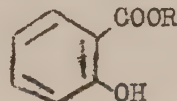
En vue de donner des bases solides à la nouvelle technique de synthèse des hydroxy-4-coumarines et de montrer qu'elle est aussi générale sinon plus que les méthodes classiques, nous avons pensé qu'il était préférable de s'adresser aux méthodes synthétiques pour prouver d'une façon indiscutable la structure des composés préparés par cette voie nouvelle. Les simples analyses quantitatives, en effet, aussi précises qu'elles soient, laissent toujours une marge d'incertitude et ne donnent aucun renseignement sur la structure fine des molécules.

Nous nous sommes donc attachés à refaire, à l'aide de méthodes de référence éprouvées, déjà décrites dans la littérature, quelques-unes des coumarines que nous avions synthétisées par voie malonique.

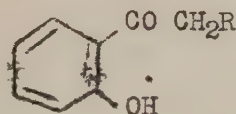
Mais, en examinant de près ces voies d'accès classiques, on constate que les matières premières de départ pour l'opération de cyclisation, sont toujours des composés dans lesquels sont présents, d'une part un groupement phénolique, d'autre part, en ortho de cette fonction, une chaîne latérale carbonée. Cette disposition particulière permet en effet d'amorcer le cycle coumarinique : l'oxygène juxtamoléculaire formera le pont oxygène, tandis que la chaîne supérieure constituera la partie carbonée du cycle. Il est toutefois nécessaire que le premier atome de la chaîne latérale carbonée soit porteur d'une forme carbonylée : celle-ci jouera un rôle prépondérant au cours de la tautomérie en hydroxy-4-coumarine.

Ces matières premières, qui représentent la partie délicate de ces procédés, peuvent alors se diviser en deux groupes distincts :

1°) Les acides ortho-hydroxy benzoïques et leurs esters, intermédiaires dans les condensations d'Anschütz et de Pauly-Loekemann.



2°) Les orthohydroxy cétones lors des synthèses de Sonn et de Boyd-Robertson.



, utilisées

Nous examinerons donc les divers modes de préparation de ces matières premières, puis, dans une deuxième partie, nous nous occuperons plus spécialement de la cyclisation proprement dite.

Ainsi le chapitre comportera deux parties principales :

# THE HISTORY OF THE UNITED STATES

The history of the United States is a story of growth and change. It begins with the first settlers who came to the Americas, and continues through the years of exploration, settlement, and the struggle for independence. The story is one of a people who have built a great nation from a small group of pioneers.

The story of the United States is a story of a people who have built a great nation from a small group of pioneers. It is a story of growth and change, of exploration and settlement, of the struggle for independence and the building of a new nation.

The story of the United States is a story of a people who have built a great nation from a small group of pioneers. It is a story of growth and change, of exploration and settlement, of the struggle for independence and the building of a new nation. The story is one of a people who have built a great nation from a small group of pioneers.

The story of the United States is a story of a people who have built a great nation from a small group of pioneers. It is a story of growth and change, of exploration and settlement, of the struggle for independence and the building of a new nation.

The story of the United States is a story of a people who have built a great nation from a small group of pioneers. It is a story of growth and change, of exploration and settlement, of the struggle for independence and the building of a new nation.

The story of the United States is a story of a people who have built a great nation from a small group of pioneers. It is a story of growth and change, of exploration and settlement, of the struggle for independence and the building of a new nation.

The story of the United States is a story of a people who have built a great nation from a small group of pioneers. It is a story of growth and change, of exploration and settlement, of the struggle for independence and the building of a new nation.

I - Obtention des matières premières .

A - Acides orthoxy-benzoïques .

B - Orthoxy cétones .

II - Application de méthodes de référence .

A - Méthode d'Anschütz

B - Méthode de Pauly-Lockemann

C - Méthode de Sonn

D - Méthode de Boyd-Robertson .

—



## Ière PARTIE -

### OBTENTION DES MATIERES PREMIERES

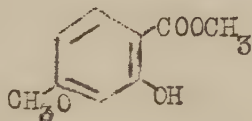
#### I - Les acides orthohydroxy benzoïques -

En ce qui concerne les acides orthohydroxy benzoïques, nous avons successivement utilisé la méthode de Kolbe (54), en suivant la modification de Marasse (57), pour synthétiser l'acide m-crésotinique, et la méthode de Senhofer et Brunner (81) pour la préparation de l'acide m-résorcylique.

Nous insisterons sur un point délicat : la synthèse de l'ester méthylique de l'acide méthyl résorcylique.

#### Synthèse de l'ester méthylique de l'acide méthyl résorcylique

C'est un composé intermédiaire dans la synthèse de Pauly-Lockemann



#### I°-Historique

En raison de la difficulté de son obtention, la synthèse de ce composé a donné lieu à de nombreuses mises au point.

Dès 1880, Tiemann et Parrisius (93) avaient constaté que dans l'acide résorcylique, il était possible de méthyler sélectivement la fonction acide et un des groupements hydroxy (celui qui occupe la position 4) sans toucher à l'autre groupe OH gêné spatialement par le COOH voisin. Mais la réalisation pratique de cette observation à l'aide de l'iodure de méthyle n'était pas très heureuse : Ils avaient éprouvé de sérieuses difficultés de purification ; aucun résultat quantitatif n'avait, en définitive, sanctionné la validité de leur procédé.

Un peu plus tard, Kostanecki et Tambor (55) précisèrent les quantités respectives d'alcali et de  $\text{ICH}_3$  à utiliser et réduisirent les 8 heures de chauffage au bain de sable à 1 heure au bain-marie. Ces auteurs ne donnaient, eux non plus, aucun bilan pondéral de l'opération.

En 1917, une amélioration importante fut introduite par Gomberg et Johnson (38); ils généralisaient à ce cas particulier une technique de Ulmann et Wenner (94) qui remplaçait l'iodure de méthyle dans les réactions organiques par le sulfate de méthyle. Ils préparèrent cet ester en deux temps : d'abord l'acide méthyl-résorcylique à l'aide du

# THE UNIVERSITY OF CHICAGO

## SCHOOL OF THE DIVINITY

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

OFFICE OF THE DEAN  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

CHICAGO, ILLINOIS

CHICAGO, ILLINOIS

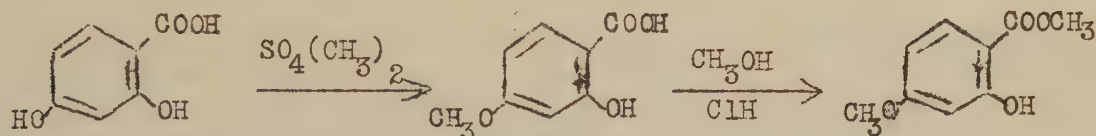
THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
SCHOOL OF THE DIVINITY  
CHICAGO, ILLINOIS

sulfate de méthyle , puis l'ester lui-même par estérification au moyen du méthanol en présence d'HCl.



Enfin en 1925, Rao et alt. (78) préconisaient une voie d'accès plus directe . Ils obtenaient l'ester en un seul temps à partir de l'acide résorcylique en refluxant la quantité théorique de NaOH et de  $\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$  pendant 12 heures et en entraînant à la vapeur l'ester obtenu . Pour la première fois le rendement était publié, il n'était que de 21%.

## 2°-Résultats pratiques

### A - Méthylation directe par le $\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$ en milieu aqueux .

Nous avons tout d'abord repris la méthode de Rao et obtenu des rendements sensiblement égaux à ceux qu'ils avaient publiés . Mais rapidement , nous l'avons abandonnée, car le principe de cette méthode repose sur une connaissance incomplète du mode d'action du  $\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$  . Le sulfate de méthyle , utilisé de façon classique , s'il méthyle de façon très satisfaisante les hydroxyles phénoliques , est en effet un agent de méthylation incomplet pour la fonction carbonyle et ne peut être considéré comme un réactif convenable d'estérification . Aussi avons-nous attribué cet échec à ce mode de préparation et essayé une autre voie d'accès à ce composé.

### B - Estérification en deux temps -

Conformément aux techniques habituelles, l'acide méthyl-résorcylique, souillé en partie par son ester méthylique , obtenu par action du sulfate de méthyle , a été traité pendant quelques minutes avec une solution de soude à 10 %, de façon à n'avoir que l'acide méthylé sur l'un des OH nucléaires . On est enfin arrivé à l'ester méthylique par le moyen du méthanol en présence d'HCl comme catalyseur.

Mais nous nous sommes rapidement aperçus que la difficulté de toute l'opération résidait en cette estérification et que c'était cette dernière qui était la principale cause des échecs que nous avons rencontrés.

En effet , si on laisse en contact l'acide m-résorcylique , le méthanol et l'acide chlorhydrique gazeux pendant 48 heures et si on complète la réaction par une ébullition de 10 minutes à reflux , on n'obtient qu'un rendement en ester de 27 % tandis que la quantité d'acide récupéré est de l'ordre de 45 % de l'acide mis en jeu (rendement avec récupération 46 %.)



Nous avons tout d'abord attribué ce résultat à une réaction incomplète, comme pouvait le laisser prévoir l'importante quantité d'acide de départ libérée dans les eaux bicarbonatées de lavage.

Néanmoins, dans une deuxième opération où les mêmes quantités ont été refluxées pendant 4 heures, on retrouve encore 22 % de l'acide méthyl-résorcylique non transformé : le rendement en ester n'est que de 33 % (42 % avec la récupération). Enfin, le dernier essai a été porté à une ébullition sous reflux de 7 heures. Par extraction avec une solution de bicarbonate de Na saturée, on retire encore 10 % de corps de départ non estérifié. Cette fois-ci, le rendement s'est élevé à 37 % (en tenant compte de l'acide récupéré à 41 %).

On se heurte donc ici à une difficulté toute spéciale de l'estérification de la fonction acide : car, parallèlement à la disparition de l'acide mis en jeu, on note une quantité croissante de goudrons. De l'ordre de quelques grammes seulement dans le premier essai, ils passent, dans la dernière expérience, à une quantité correspondant aux 50 % de l'acide mis en jeu, soit distillés à l'état d'huile sans palier défini, soit laissés à l'intérieur du ballon (résines).

Ce résultat sera encore plus surprenant si l'on sait que l'acide m-crésotinique a subi l'estérification après 5 heures de reflux jusqu'à concurrence de 85 % de la théorie.

Si l'on cherche des renseignements dans les séries voisines, on s'aperçoit que, dans le cas de l'estérification de l'acide méthoxy-5 hydroxy-2 benzoïque, les mêmes difficultés ont été rencontrées par Graebe et Martz (40). Ces constatations seraient à mettre également en parallèle avec les conclusions dégagées par Kailan dans son étude sur l'estérification des acides dioxy 1,2,5, 1,3,4 et 1,2,4 benzoïques (53): "L'introduction d'un deuxième groupement hydroxylé en ortho ou en para de la fonction carboxyle affaiblit la vitesse d'estérification".

Les explications se basant sur les effets ortho, sur l'empêchement stérique, ou encore sur la chélation, ne sont donc pas valables, puisque l'acide salicylique et l'acide m-crésotinique sont estérifiés avec des rendements très satisfaisants. Néanmoins, il semble que l'oxygène du 2° hydroxyle en p. du COOH joue un rôle prépondérant dans cette inhibition.

#### C - Nouvelle synthèse : méthylation directe par le $\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$ en milieu méthylique.

Pour la technique originale que nous présentons, d'après les conseils de D. Molho (61), nous avons retenu l'idée de la méthylation directe du groupement OH en p. et du groupe CO OH. Seulement nous n'opérons plus en présence d'eau, mais d'alcool méthylique. On utilise simplement le minimum d'eau nécessaire pour permettre la dissolution de la soude dans le méthanol, qui devient alors à la fois le véhicule et l'agent de la réaction. Ainsi nous avons pu porter le rendement global



de l'opération à plus de 50 %. Si l'on suppose que le premier stade s'est effectué comme précédemment avec un rendement de 65 %, l'estérification a été réalisée jusqu'à concurrence de 85 % de la théorie.

## II - Les orthohydroxy cétones

Tous les procédés que nous avons utilisés consistent à introduire dans une molécule de phénol un radical acyle. Celui-ci proviendra, soit d'un acide (méthode de Nencki), soit d'un chlorure d'acide (méthode de Gattermann), soit d'un nitrile (méthode de Hoesch) ou enfin de la transposition d'esters phénylés d'acides aralcoylés (méthode de Fries).

Suivant la méthode de Nencki, et en tenant compte des indications de Johnson et Lane (51) au sujet des proportions convenables de  $\text{Cl}_2\text{Zn}$ , d'acide et de phénol, nous avons synthétisé le phénylacétyl-1 naphthol-2, la (hydroxy-2 méthyl-5 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1 et la (dihydroxy-2,4 phényl)-1 propanone-1.

Suivant la méthode de Gattermann, nous avons préparé la (hydroxy-2 naphthyl-1)-1 phényl-2 éthanone-1.

Suivant la méthode de Hoesch a été préparée la (hydroxy-2 méthoxy-6 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1.

## METHODE DE FRIES

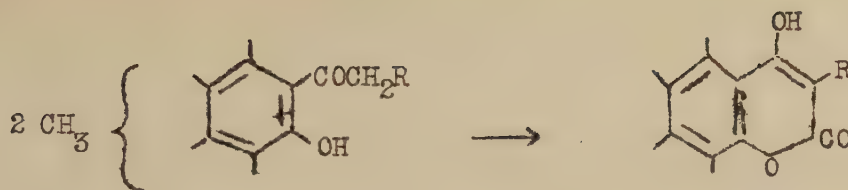
### Introduction

La réaction de Fries a été, depuis sa découverte en 1908 très largement utilisée pour la synthèse des ortho- et para-acyl phénols. L'étude de l'influence qu'exercent plusieurs substituants attachés au noyau aromatique d'un ester phénolique sur la plus ou moins grande facilité de réarrangement en présence de  $\text{Cl}_3\text{Al}$ , a été effectuée par différents chercheurs et les résultats auxquels ils sont parvenus ont été rassemblés par Blatt dans "Organic Réactions" (17).

### Angle sous lequel le problème a été envisagé

Parmi les transpositions envisagées, celles qui nous intéressent de plus près sont celles qui conduisent à des ortho acyl phénols substitués par 2 radicaux  $\text{CH}_3$ ; en vue de la vérification de structure des phényl-3 hydroxy-4 coumarines diméthylées sur le noyau benzénique





Or, en examinant de près le résumé de Blatt sous cet angle-là, on constate que rares sont les études systématiques sur un groupe complet d'esters de phénols disubstitués, et que, d'autre part, les auteurs s'attachent plus particulièrement aux conséquences de la substitution sur le noyau qu'à celles de la variation de la longueur du radical acyle sur l'allure de la réaction. La littérature ne fournit, à ce sujet, que des données fragmentaires sur les rapports existant dans le réarrangement des esters du xylénol, quand on passe du terme le plus simple (acétate) aux séries plus élevées, soit aliphatiques, soit aromatiques (propionate, benzoate, etc....).

C'est donc ce problème qu'il nous a paru intéressant d'étudier: dans quel sens varient les rendements des transpositions de xylénols en passant de la série de l'acétate à celle du phényl acétate? Une chaîne plus longue favorise-t-elle le réarrangement ou au contraire le gêne-t-elle?

#### Conditions opératoires - Principes.

En ce qui concerne les opérations de transposition, nous avons utilisé les conditions expérimentales qui permettent d'obtenir les dérivés en ortho: l'absence de solvant, un rapport moléculaire de 1,8 mol. de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  pour une molécule d'ester et, pour les températures, les lois formulées par Eykmann (30), puis Rosenmund et Schmurr (80) suivant lesquelles les hautes températures ( $120^\circ$  à  $140^\circ$ ) favorisent la transposition en ortho (malgré les cas où l'on a montré qu'elles étaient en défaut: Szekgres (90), Auwers et Janssen (10), Tarbell et Wilson (92), qui ont obtenu des dérivés en para par chauffage et les dérivés ortho à température ordinaire).

#### Résultats pratiques

##### I°-Synthèse des esters

La synthèse des phényl-acétates de xylénols, matières premières pour les transpositions, ne présente aucune difficulté particulière.

##### A) Choix de la technique

La méthode de Smith (83) à partir des anhydrides d'acide, ici difficilement accessibles, et des phénols en présence de  $\text{SO}_4 \text{ H}_2$  a été délaissée pour des méthodes utilisant le chlorure d'acide:





Il n'est pas nécessaire d'opérer en présence de pyridine, comme Tarbell et Fanta (91); de même, les conditions préconisées par Blicke (18), qui condense à température ordinaire des quantités équimoléculaires de chlorure et de xylol pendant plusieurs heures, sont trop douces et aboutissent à des rendements plus faibles. Pour les mêmes raisons, nous n'avons pas utilisé la technique de Weiss (71) qui opère cette condensation en présence de benzène. Par contre les indications de Auvers (9), reprises par Niederl (71) (reflux d'un chlorure d'acide et de phénol), modifiées par Chadha, Mahal et Venkataraman (23), réduisant le reflux à un chauffage ordinaire, se sont avérées satisfaisantes. Toutefois, nous avons montré que la température de 150° et la durée de chauffage de 8 h. préconisées par les auteurs hindous sont nuisibles à la réaction, puisqu'en opérant à 130° pendant 5' (sur des quantités quatre fois moindre il est vrai) nos rendements pour le phényl acétate de phényle s'élèvent à 84 % contre 76 % à ces auteurs.

#### B)- Mode opératoire employé

Pratiquement, nous avons donc opéré ainsi : une molécule de phénol et une molécule de chlorure de l'acide phénylacétique sont placées au bain métallique sous réfrigérant à une température de 110°-120°. Le mélange, s'il est hétérogène au départ, forme rapidement une seule phase, tandis que l'acide chlorhydrique se dégage abondamment. C'est la cessation de ce dégagement gazeux qui indique la fin de la réaction (environ 15 minutes). On complète alors en portant rapidement la température du bain à 200° pendant 1 ou 2 minutes, puis on laisse refroidir à l'air et on jette sur un mélange glace et eau. Il se produit généralement une prise en masse de l'ester. On extrait au benzène, on débarrasse l'extrait benzénique de l'excès d'acide par une solution saturée froide de bicarbonate de sodium, on le lave à l'eau, le sèche sur sulfate de sodium anhydre. Après enlèvement du solvant, le résidu est soumis à une rectification sous pression réduite.

#### C) Caractères généraux des esters

Les corps obtenus, encore liquides dès après distillation se prennent rapidement en masse. On les recristallise dans l'alcool ou l'éther de pétrole. Ils se présentent sous forme de cristaux blancs, d'odeur agréable, et leurs points de fusion, généralement bas, s'étagent de 36° à 85°. Ils ne donnent aucune réaction colorée avec le chlorure ferrique en solution aqueuse et ils sont insolubles dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, dans la soude et dans l'eau.

#### 2°- Technique de la transposition

L'ester ainsi obtenu est placé avec 1,8 molécule de  $\text{Cl}_2\text{Al}$  dans un ballon bien sec; les réactifs finement pulvérisés sont agités jusqu'à homogénéisation complète, puis on porte sous réfrigérant. Il est difficile de formuler une technique optimale pour l'ensemble des



xylénols, étant donné les variations particulières observées dans chaque cas. Néanmoins, en règle générale, le ballon est chauffé au bain-marie pendant un temps déterminé par le comportement de l'ester et, si la réaction n'a pas été trop vive, on complète par un chauffage au bain métallique d'une durée elle aussi conditionnée par l'aspect du mélange réactionnel. Après refroidissement, la masse, qui s'est boursofflée et a pris une couleur brun ou chamois, est abandonnée à température ordinaire. De cette façon, elle se détache plus facilement des parois du récipient; elle se présente alors sous forme d'une résine aux cassures brillantes. On la pulvérise finement, la jette par petites portions sur un mélange intime glace et eau acidulée à l'HCl, en agitant vigoureusement à chaque addition. Extraire à l'éther et laver cette couche étherée avec une solution sodique à 5 % aqueuse, où la cétone p-hydroxylée est soluble contrairement au dérivé ortho (suivant la technique de Baltzly et Bass (13); il est possible de l'isoler par neutralisation à l'HCl) laver à l'eau et chasser le solvant. Si l'on obtient un solide, on l'essore, le lave à l'éther et le recristallise. L'étude de l'éther de lavage fournit une indication sur la quantité d'ester de départ qui n'a pas réagi. Au cas où le résidu ne cristallise pas, on procède à la rectification sous pression réduite; l'ester non transformé est alors distillé comme fraction intermédiaire.

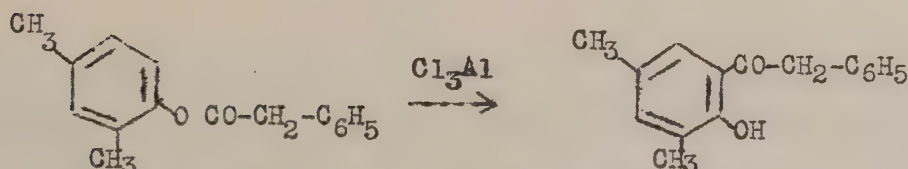
Les hydroxy-cétones ainsi préparées sont insolubles dans le bicarbonate et dans une solution de soude diluée. Leurs points de fusion s'étagent en général de 60° à 100°. Elles sont caractérisées par leurs dinitro-2,4 phényl-hydrzones, préparées suivant la technique de Mouton (69) (Points de fusion variant de 220° à 270°).

### 3°-Résultats pratiques

#### A) Cas normaux

De façon à se placer dans les conditions les plus favorables pour l'obtention des cétones hydroxylées, nous avons effectué la première transposition sur un xylénol qui présentait la position para et une des positions ortho occupées par les groupements  $\text{CH}_3$ .

#### a) Transposition du phényl acétate du xylénol 1,2,4



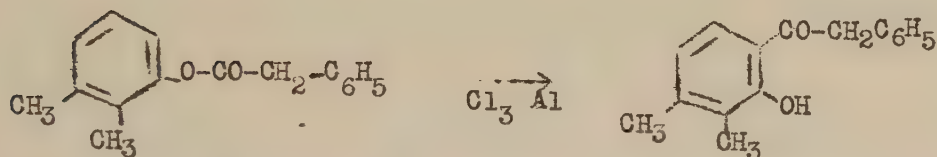
C'est ainsi que le phénylacétate de xylol 1,2,4 a été traité 1 heure au B.M. bouillant et 1 heure au bain métallique à 120°. Ainsi que l'on pouvait s'y attendre, il n'a pas été possible d'isoler de dérivé p. dans la couche alcaline. Le diméthyl-2,4 phénacétyl-6 phénol, une huile jaune, est obtenue avec un rendement de 56 %. Aucune trace d'ester de départ n'a été trouvée; par contre, on récupère



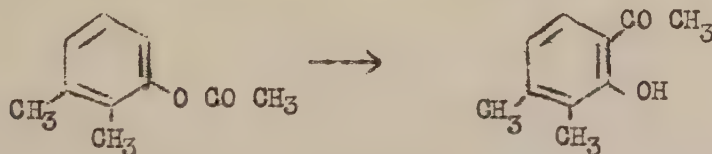
par distillation un peu de xylol et les résines, en queue de distillation sont abondantes . La réaction a du être sans doute trop poussée.

Pour la (diméthyl-3.5 hydroxy-2 phényl)-1 éthanone-1, Auwers, Bundesmann et Wieners (9) ne fournissent pas de rendement . Néanmoins, pour donner une idée de l'ordre de grandeur de la transposition, signalons qu'à partir du même xylol et du chlorure de l'acide heptanoïque , ces auteurs , en opérant à 130°, 140°, obtiennent 74 % de la théorie du diméthyl-2.4. heptanoyl-6 phénol. Dans le cas d'autres phénols disubstitués en ces mêmes positions, mais par des radicaux alcoyles supérieurs (éthyle), les rendements s'étagent de 63 à 77% .

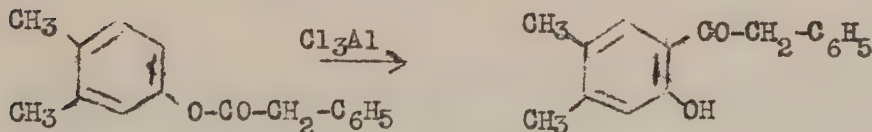
b) Transposition du phénylacétate du xylol 1.2.3.



Traité dans les mêmes conditions que précédemment, cet ester laisse par évaporation de la couche étherée, un produit solide qui est essoré et lavé à l'éther . Le rendement s'élève également à 56 %. La couche alcaline ne contient que des goudrons difficiles à caractériser. L'homologue inférieur de ce corps (le diméthyl-2.3. acétyl-6 phénol) a été déjà préparé par Auwers et alt. (II) qui, opérant à température ordinaire et quelques minutes à 120°, donnent 60% seulement. Smith et Opie (83) au bain de vapeur obtiennent 69%. (Voir encore Cocker (25).



c) Phénylacétate du xylol 1.3.4.

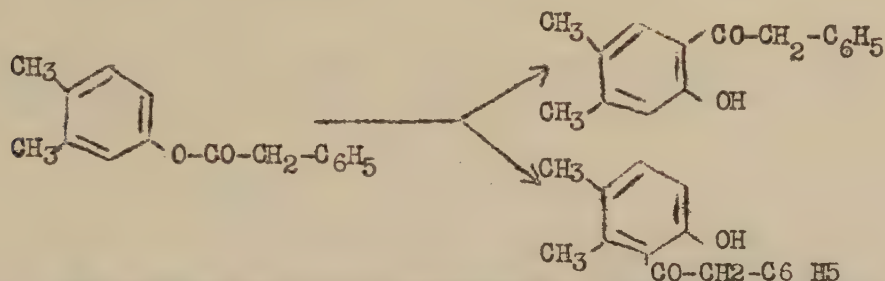


Résultats: Après traitement identique (1heure au B.M. et 1 heure au bain métallique à 130°), il se transpose en l'orthocétone correspondante qui précipite par évaporation de l'éther. Le rendement est de 68 %.

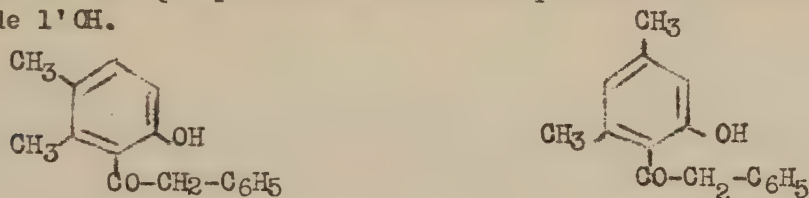
Auwers (9) pour le diméthyl-3.4 acétyl-6 phénol n'indique pas de rendement ; par contre , pour le méthyl-3 éthyl-4 acétyl-6 phénol, il signale 70 % en 4 heures 1/2 à 100° et Rosenmund et Schnurr (80), après 10 minutes à 120°, un rendement quantitatif.



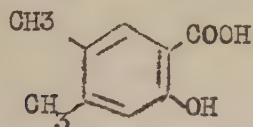
Preuve de structure . Mais avant d'aller plus loin il convient d'établir de façon sûre la structure du dérivé ainsi formé. En effet, spatialement , deux possibilités sont à envisager pour cette transposition



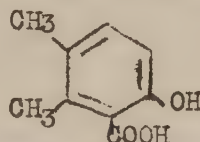
En raison des forts empêchements stériques qu'elle suppose, la deuxième hypothèse, où le groupe acyle vient se fixer entre l'OH et un CH<sub>3</sub> nucléaire, nous a tout de suite paru moins probable . Les rendements ont été bien meilleurs que ceux de la transposition du xylol 1.3.5. qui présente les mêmes positions relatives d'un CH<sub>3</sub> et de l'OH.



Nous avons tout d'abord pensé couper la cétone hydroxylée ainsi formée par le moyen d'un mélange à poids égal de soude et de potasse par fusion à 220° . Par extraction à l'eau, filtration et acidification , l'un des deux acides suivants pouvait être isolé:



F: 199°



F: 142°-143°

Malheureusement , une telle opération n'a pas été jusqu'à présent possible. Aussi, à partir de l'acétate de la cétone, on a procédé à une oxydation par l'acide chromique en milieu acétique pendant 8 jours à la température ordinaire . Malgré un virage de la solution au vert , aucun dérivé n'a pu être extrait du milieu réactionnel.

Auwers et Coll (9), pour prouver la structure de l'hydroxy-2 diméthyl-4.5 acétophénone, homologue inférieur de notre cétone, sont partis de l'acétate de m. crésol qu'ils ont transposé en l'ortho cétone correspondante . Par la méthode de Clemmensen, ils ont réduit ce corps en méthyl-3 éthyl-6 phénol, qui par action de l'acide cyanhydrique donne naissance à l'éthyl-3 hydroxy-4 méthyl-5 benzaldéhyde, réduite à son tour par le zinc et l'acide chlorhydrique en diméthyl-3. 4 éthyl-6 phénol, identique à celui obtenu par réduction directe du produit de transposition du xylol 1.3.4.

THE [illegible] OF [illegible]

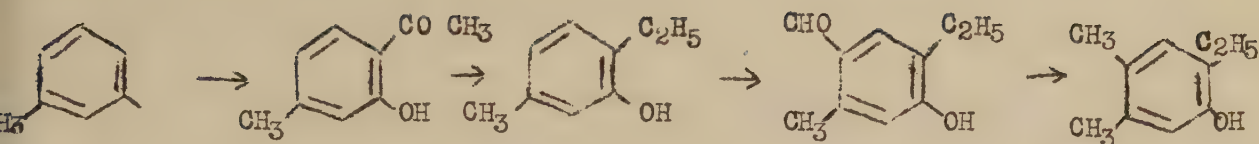
[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

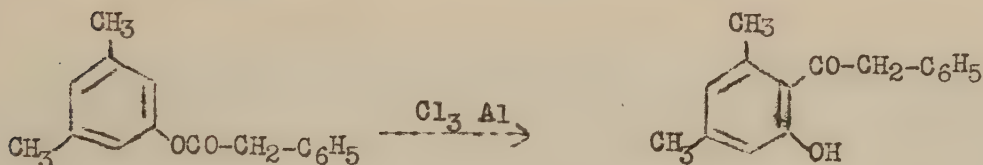


Tous ces faits tendent donc à indiquer que le corps transposé est le (hydroxy-2 diméthyl-4.5 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1.

### B) Cas anormaux.

Avec les phénylacétates des xylols-1.3.5 et 1.2.5, nous abordons un groupe de substances dont le comportement en présence de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  va se révéler anormal.

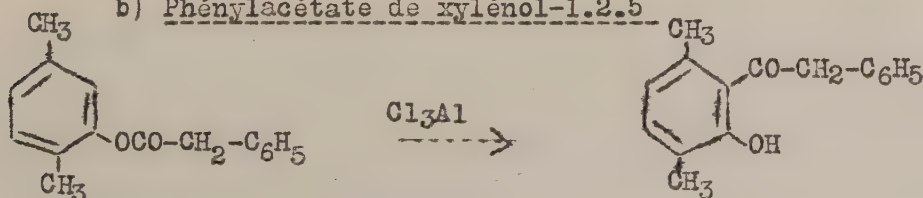
#### a) Phénylacétate de xylénol 1.3.5



**Résultats obtenus**- Ce composé, en effet, commence dès la température ordinaire à réagir vivement avec le chlorure d'aluminium, même au bain-marie à  $25^\circ$ . L'élévation de température accentue cette décomposition, ce qui incite à limiter à 60 minutes au B.M. le temps de chauffage, sans avoir recours au bain métallique. Néanmoins, le liquide restant après évaporation de l'éther ne présente, après deux rectifications, qu'un palier assez faiblement indiqué. Il donne cependant une dinitro-2.4 phénylhydrazone et subit de façon convenable la cyclisation de Boyd-Robertson. (Rendement : 20 %). Smith et Opie (83) dans le cas du dérivé acétylé en 6 obtiennent 80 % en opérant 10 heures au bain de vapeur, alors que Auwers et Coll. (8) après deux heures dans les mêmes conditions ne donnent pas de rendements.

**Proposition d'explication** - Le faible rendement de la transposition du dérivé phénylacétylé s'explique parfaitement si l'on tient compte du fait que les deux positions libres de part et d'autre de l'OH sont encombrées par des groupements  $\text{CH}_3$  gênant considérablement l'accès de ces positions pour le reste volumineux-  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

#### b) Phénylacétate de xylénol-1.2.5

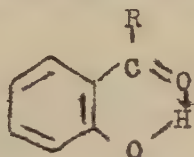


Pour la même raison stérique, la transposition du phénylacétate de p-xylyle, en vertu de la position du méthyl en 5 doit

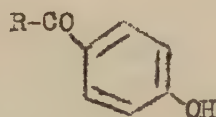


conduire à des résultats semblables . A priori , on peut donc s'attendre à un rendement assez bas.

Résultats - Afin d'éclairer nos résultats, nous rappellerons qu'il est possible dans toute réaction de Fries d'obtenir deux dérivés hydroxycétoniques : le dérivé ortho, qui, par suite de la chélation, présente des propriétés telles que la non-solubilité dans les alcalis en solution aqueuse à 10 % et l'entraînement à la vapeur d'eau, et le dérivé para qui est soluble dans les lessives alcalines diluées



dérivé ortho  
chélaté



1er essai : Après 15 minutes à 80° au bain-marie, puis en portant à 180° pendant 5 minutes le mélange d'ester et de  $\text{Cl}_3\text{Al}$ , on recueille, après les différentes opérations de lavage, une huile jaune passant à 230° sous 20 mm (Rendement: 12 %). C'est un dérivé ortho. Par neutralisation des couches alcalines de lavage, il se forme un abondant précipité gommeux (le dérivé para), qu'on extrait à l'eau bouillante . Ces aiguilles blanches (PF: 122°) donnent avec la dinitro 2.4. phénylhydrazine un dérivé fondant à 222°. Le rendement en dérivé para est de 22 %.

Nous avons tout d'abord attribué aux conditions énergiques utilisées la présence de cette grande quantité de dérivé para, et la faible quantité de dérivé ortho, en raison des nombreux goudrons qui souillaient les produits.

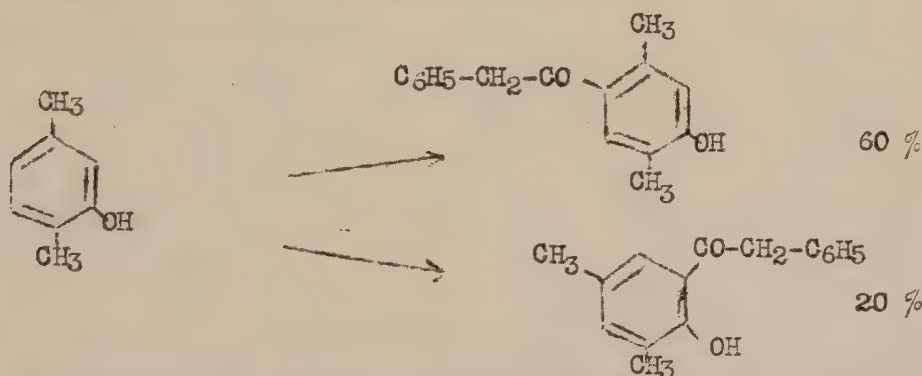
2ème essai : Aussi dans une deuxième expérience, on a traité les mêmes masses de réactifs, mais seulement pendant 25 minutes au B.M. On n'obtient plus de goudrons; le rendement en dérivé ortho (huile Eb.<sub>16</sub>: 210°-212°) passe à 20 %; et le dérivé para, beaucoup plus pur, est obtenu jusqu'à concurrence de 60% de la théorie . Après une semaine de séjour à la glacière, le dérivé ortho huileux laisse séparer des cristaux (PF: 60° après recristallisation dans l'éther de pétrole ) qui donnent une dinitrophénylhydrazone fondant à 255°.

Discussion des résultats- Lorsqu'on soumet le dérivé ortho à la cyclisation de Boyd-Robertson, on s'aperçoit que le point de fusion de la coumarine ainsi obtenue est de 211°, alors que la phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5.8. coumarine (XVII), obtenue par voie malonique, fond à 228°. Le point de fusion mélangé montre une dépression sensible puisqu'il s'établit autour de 200°. Les deux dérivés acétylés également ont des points de fusion différents: 147° (par la réaction de Fries) et 168° (par la méthode au malonate). En examinant l'ensemble des



substances que nous avons préparées, nous avons vu que ces deux points de fusion différents correspondaient à ceux de la diméthyl-6.8 phényl-3 hydroxy-4 coumarine (LVI) et à son dérivé acétylé en 4. En effet, les points de fusion mélangés des substances obtenues par la méthode de Robertson à partir du p-xylol et par la synthèse malonique à partir du m-xylol assymétrique ne donnent lieu à aucune dépression. De même, leurs acétates, et les deux dinitrophénylhydrazones s'avèrent identiques par leurs points de fusion mélangés.

Conclusion - Ainsi, au cours de la réaction de Fries, on a assisté à la migration d'un groupement  $\text{CH}_3$ . On a obtenu, d'une part, en plus grande quantité, le dérivé acylé du p-xylénol (celui-ci peut d'ailleurs se préparer à température ordinaire dans le nitro benzène avec 70 % de rendement, Niederl et Weiss (71)) et, d'autre part, le dérivé *o*-acylé du m-xylol assymétrique.



La littérature fournit d'autres exemples d'une telle migration. Ainsi, pour les mêmes xylols, Auwers, Bundesmann & Wieners (9) indiquent 70 % du dérivé *p*-acétylé du xylol-1.2.5. et 17 % de l'acétyl-6 diméthyl-2.4 phénol. Il semble donc que ce déséquilibre de la molécule soit lié à la configuration des phénols substitués par des radicaux alcoyles aux positions 2 et 5 ou 2 et 6. Il serait dû à la seule influence de ces radicaux, puisqu'en élevant le nombre de substituants sur le phénol, le nombre de ces anomalies augmente rapidement (En voir l'étude systématique chez Auwers (9); voir de même Baddeley 12).

#### 4°- Conclusions -

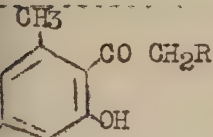
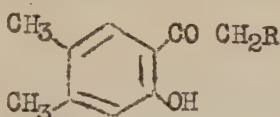
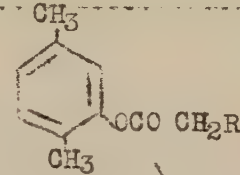
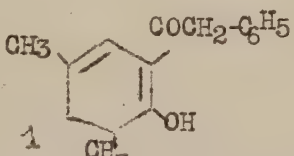
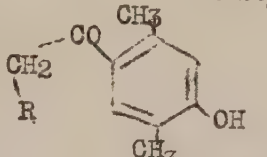
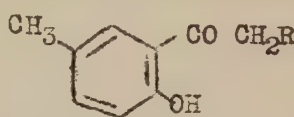
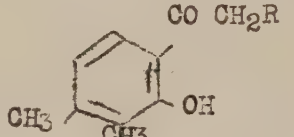
Si l'on veut résumer les divers résultats sous l'angle que nous avons envisagé au début, il faut constater tout d'abord la difficulté de ramener les diverses conditions opératoires à une standardisation qui permette de les juger. Cependant, en examinant les résultats obtenus parallèlement aux nôtres, on note qu'en l'absence de substituant en ortho de la fonction phénol (diméthyl-3.4 phénol), et si le groupe acyle, après fixation, ne se trouve pas voisin d'un  $\text{CH}_3$  nucléaire, les rendements pour le radical  $\text{COCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  sont sensiblement les mêmes que pour le radical  $\text{COCH}_3$ . Par contre, si un  $\text{CH}_3$  est en ortho de l'OH (xylol-1.2.3 et 1.2.4), on observe une diminution dans les rendements



en ortho cétone de l'ordre de 10 à 20 %. Enfin, si un radical  $\text{CH}_3$  se trouve auprès du radical acyle une fois transposé, les rendements sont, soit considérablement abaissés (xylol 1.3.5), soit nuls (xylol 1.2.5).

Résumons ces observations dans le tableau suivant:

TABLEAU VI

| as de $\text{CH}_3$ au voisinage de la fonction OH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Un $\text{CH}_3$ en ortho de la fonction OH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le radical acyle après réarrangement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| EST                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | N'EST PAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | EST                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N'EST PAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| en ortho d'un radical méthyle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | en ortho d'un radical méthyle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <br><div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-right: 5px;">R</div> <div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>H : 80%</div> <div>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 10%</div> </div> </div> </div> | <br><div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-right: 5px;">R</div> <div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>H : 80-100%</div> <div>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 68%</div> </div> </div> </div> | <br><div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>1</p>  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-right: 5px;">R</div> <div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>H : 17%</div> <div>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 20%</div> </div> </div> </div> </div> <div style="text-align: center;"> <p>2</p>  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-right: 5px;">R</div> <div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>H : 70%</div> <div>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 60%</div> </div> </div> </div> </div> </div> | <br><div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-right: 5px;">R</div> <div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>H : 60-69%</div> <div>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 56%</div> </div> </div> </div><br><br><div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px; margin-right: 5px;">R</div> <div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>H : 74%</div> <div>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> : 56%</div> </div> </div> </div> |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

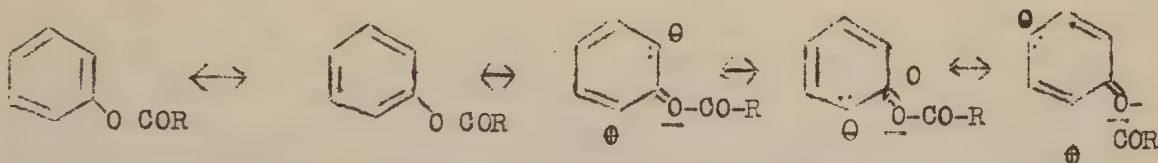
#### Proposition de théorie pour l'explication de ces résultats.

En première analyse, il semble que l'influence de la chaîne latérale sur l'allure générale de la réaction soit assez faible. Les variations observées dépendent surtout des conditions dans lesquelles elle a été effectuée. Par contre, si l'on s'attache de plus près à la structure du reste phénoxy, c'est à lui qu'on accordera



l'importance la plus grande, et, par suite, à la position des substituants. Pour simplifier le problème, examinons l'influence d'un seul substituant méthylé sur la facilité de transposition des esters: en général (cf Blatt 17, Org. Reactions, p.358-359, t-1), un  $\text{CH}_3$  en ortho de la fonction phénol gêne sensiblement la réaction, puisque les rendements s'étagent de 20 à 60%, alors qu'avec le  $\text{CH}_3$  en méta, la proportion d'ester transformé varie de 50 à 95%, et qu'en para, elle s'élève de 65 à 100%. À quoi peut-on attribuer l'ensemble de ces faits? Blatt, qui constate le phénomène, ne fait aucune hypothèse quant à sa cause.

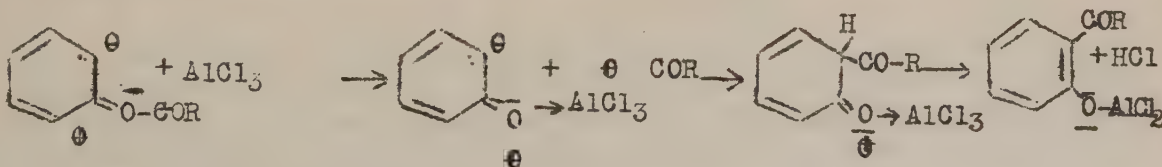
1°- Cas ordinaire. On sait qu'une des théories de la réaction de Fries considère cette transposition comme une cationotropie. Parmi les formules possibles pour un ester donné, celles qui prennent de l'importance à l'approche d'une molécule de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  dissymétrique du point de vue électrique, sont les formes polaires suivantes: (en négligeant la faible mésomérie interne du groupement ester).



où seules les formes polarisées en ortho nous intéressent.

À l'appui de ces vues, on a pu prouver la mobilité de l'H en ortho et en p. de la fonction, en remplaçant l'atome d'H par un atome de deutérium. Cette conclusion de Brown, Widiger et Letang (20) valable pour les amines substituées peut être, sans crainte d'erreur grave, généralisée aux phénols substitués puisque ces deux classes de composés appartiennent à la même famille à "effet E+" (29)

En plus de son action polarisante, le  $\text{Cl}_3\text{Al}$  scinde l'ester qui se sépare à l'état de cation et se fixe par son "trou d'octet" sur une des paires d'électrons libres de l'oxygène phénolique par une liaison semi-polaire. Le cation  $\text{CO-R}$  se fixe sur le doublet libre créé en ortho par l'influence électrique du  $\text{Cl}_3\text{Al}$ .  $\text{H}^+$  se sépare alors, ainsi qu'un  $\text{Cl}^-$ . En même temps, il se produit un réarrangement électromère qui donne naissance au complexe où l'on suppose une liaison ionique.

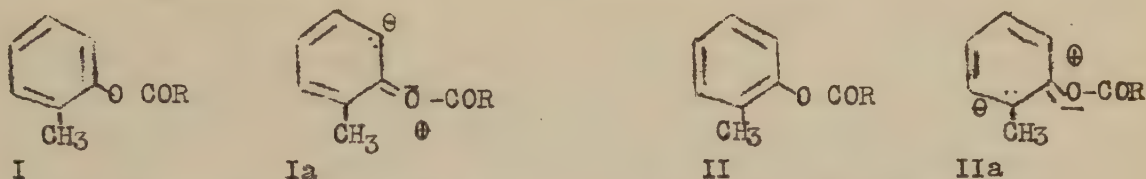


De toute façon, sans décider de manière certaine la nature des relations et du mécanisme qui lie l'oxygène au chlorure d'aluminium, qu'il suffise de constater que, dans cette hypothèse, une double liaison du système de Kékulé participe à la formation du complexe.

## 2°- Cas d'un seul substituant



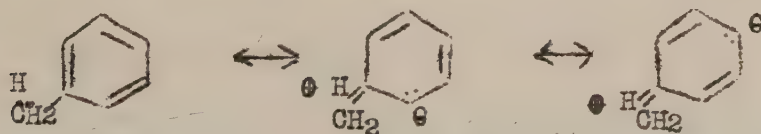
4) Effet Mills-Nixon - Si maintenant un des hydrogènes en  $\alpha$  de la fonction phénol est remplacé par  $\text{CH}_3$ , il faudra tenir compte de la répartition des électrons  $\pi$ . Celle-ci, d'une importance minime dans le cas du phénol simple nous oblige à envisager séparément les deux formules mésomères I et II à l'état de repos :



Seule la forme I peut prendre un état excité (Ia) favorable à la transposition de Fries ainsi que nous l'avons envisagée, alors que l'autre forme (II) où un doublet se trouve libéré sur un atome de carbone déjà porteur d'un groupement  $\text{CH}_3$  ne peut pas la subir. Certains auteurs ont proposé pour cette impossibilité le nom d'"empêchement stérique de la résonance".

Dans ce cas, où le volume du substituant détruit la coplanarité du système (99), tout se passe comme si la double liaison était dans l'impossibilité d'osciller librement; comme si I et II, au lieu d'être en égalité et de se transformer l'une en l'autre, se fixaient en deux espèces distinctes de "poids" différents pour lesquelles le passage de l'une à l'autre serait rendu difficile du fait que la réaction procède en phase solide. Cette vue est une extension de l'effet Mills-Nixon (68). Basée sur des considérations électroniques, elle pourrait ainsi expliquer la non participation de II à la transposition de Fries et l'abaissement consécutif du rendement (voir Anantakrishnan, 3)

B) Hyperconjugaison - N'oublions pas de mentionner également l'influence propre des substituants méthyle. Le  $\text{CH}_3$ , ayant un caractère électro répulsif, agit en libérant une paire d'électrons sur les carbones situés en ortho, et, éventuellement (quoique plus faiblement) en para de celui qui le porte:



Cette hyperconjugaison dont l'action se superpose à celle créée par l'atome-clef, peut, dans une certaine mesure et suivant la position du groupement méthyle, influencer la réaction d'une manière favorable s'il est placé en méta de l'OH phénolique ou, au contraire, la gêner s'il est fixé en ortho ou para.

### 3°-Cas pour deux substituants -

Ces observations se répètent pour deux substituants, et la même hypothèse peut être avancée. Mais, ici, se superposent plusieurs effets qu'il convient de dissocier. Aux actions électroniques dont nous



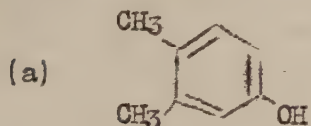
venons de parler, s'ajoutent des actions purement stériques où seule est impliquée la grosseur du cation. Les variations réactionnelles observées seront la conséquence de l'inter-action de ces différents facteurs.

Ainsi, dans la colonne D, ou, plus généralement pour des esters à  $-\text{CH}_3$  nucléaire en  $\alpha$  de l'oxygène phénolique, c'est l'empêchement stérique de la résonnance et l'hyperconjugaison, d'origine électronique, qui motivent les rendements (Noter que, lorsque  $\text{R} = \text{H}$ , la réactivité est plus élevée pour le xylol 1.2.3. où un des  $\text{CH}_3$  voit son action électrorépulsive s'ajouter à celle de l' $\text{OH}$ , que pour le xylol 1.2.4 où les 2  $\text{CH}_3$  neutralisent ou du moins vont à l'encontre de l'effet activant de l'oxygène phénolique).

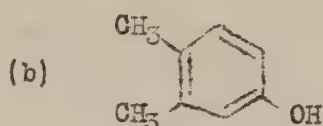
Alors que dans la colonne A, seuls entrent en jeu les facteurs stériques spatiaux, ce qui expliquerait que la facilité de transposition diminue lorsqu'on passe de l'acétate aux termes plus substitués (Baddley, 12). Ici encore, pour  $\text{R} = \text{H}$ , les rendements sont élevés : l'action des  $\text{CH}_3$  se conjugue à celle de l'oxygène.

Dans la colonne C, où les empêchements spatiaux et électroniques s'unissent, le réarrangement est rendu impossible (La même hypothèse peut également s'appliquer dans le cas des esters du xylol 1.2.6 où l'on observe la migration d'un  $\text{CH}_3$  et la formation du dérivé para).

Enfin, c'est dans la colonne B, où l'effet de l'hyperconjugaison d'un des  $\text{CH}_3$  annule celui de l'autre, et où ne joue aucun des facteurs d'empêchement, que l'on note les rendements les plus élevés. Il est certain qu'ici l'effet Mills-Nixon exerce une influence prédominante, puisqu'en se basant sur les travaux de Diepolder (28), les auteurs ont montré que la forme (a) représente 83% du mélange alors que la forme (b) n'existe qu'à concurrence de 17%.



83%



17%

#### CONCLUSIONS GÉNÉRALES -

En conclusion, la réponse à une étude sur le réarrangement de Fries pour les esters de xylol en fonction de la chaîne latérale ne saurait se formuler en une seule phrase. Il faut y faire intervenir la position des substitutants, les conditions opératoires, les divers empêchements, la structure électronique des esters de départ, et isoler des perturbations individuelles dues à chaque xylol le problème de l'influence exercée par la grosseur du radical acyle. C'est par ces réserves qu'il convient de nuancer l'opinion de Rosenmund et Schnurr (80) suivant laquelle la réactivité décroît lorsqu'on passe de l'ester acétique du phénol à son homologue, l'ester phénylacétique, et que nous avons pu vérifier dans le cas des xylols et des dérivés orthoacylés.



## Extension de la réaction de Fries -

Les résultats obtenus avec les esters des xylénols nous ont incité à essayer de généraliser la transposition à d'autres phénols: polyphénols et naphthols.

### 1°- Echecs rencontrés :

Un essai sur le phénylacétate de phényle nous a rapidement convaincus que les conditions opératoires adoptées sont spécifiques des phénols substitués : les rendements , en effet, ont été très médiocres et on a abandonné cette voie d'accès à ce composé pour les méthodes précédemment décrites.

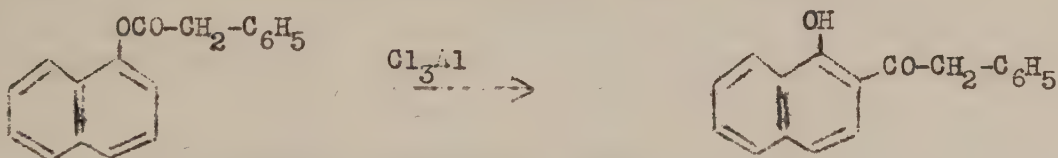
La transposition du phénylacétate de dichloro-2.4 phénol a été totalement négative.

Pour étudier la transposition des polyphénols nous avons tout d'abord pensé obtenir le monoester de la résorcline pour éviter les dérivés diacylés au cours du réarrangement, en utilisant la quantité de chlorure d'acide juste nécessaire pour opérer la monosubstitution . Mais le seul dérivé disubstitué s'est formé, même en présence de nitrobenzène, et il n'a pas subi la transposition. Aucun produit défini n'a été retiré de la réaction.

### 2°- Transposition des naphthols :

Quelques résultats intéressants sont à signaler dans la classe des naphthols .

A)- Phénylacétate de naphthyle-1 - Un échec total a été enregistré dans les conditions que nous avons signalées. Un tel résultat ne saurait surprendre si l'on sait que Lederer (56), en opérant dans des conditions très douces (en présence de nitrobenzène , vingt quatre heures à 0°-10°) n'obtient que 14% de dérivé acylé en 2 .



Pourtant Imoto (49) a réussi après 30 minutes à 150° à obtenir vingt-cinq pour cent d'acétyl-2 naphthol-1 à partir de l'acétate de naphthyle-1 . Voir aussi Stoughton (89) .

### B)- Phénylacétate de naphthyle-2

a)- Résultats - Aussi, pour les dérivés du naphthol-2 , avons-nous modifié les conditions expérimentales: au point de vue température, la transposition a été effectuée à 80°. Malgré cela, les quantités récupérées de naphthol-2 de dégradation ont été chaque fois sensibles, et pourtant on retrouve toujours dans la couche étherée de



l'ester de départ non transformé . Ce cas est particulièrement frappant pour le propionate de naphthol-2. Après 45 minutes à 80°, le bilan s'établit ainsi :

20% d'ester non réagi  
36% d'ester transformé  
20% d'ester dégradé

(Rendement avec récupération : 45% - Gulati, Seth et Venkataraman (42) donnent 72% avec les mêmes proportions , mais après 4 heures à 120°).

Les proportions sont les suivantes pour le phénylacétate , traité seulement 10 minutes à 80° :

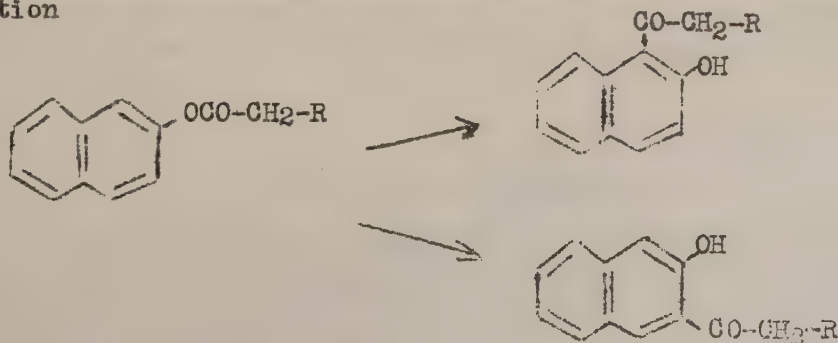
30% d'ester non réagi  
46% d'ester transformé  
5% d'ester dégradé

(Rendement total avec récupération : 66%) ce qui indique clairement que le temps de chauffage n'a pas été suffisant . Il semble donc qu'avec ces conditions expérimentales , l'ester transformé soit détruit au fur et à mesure de sa transposition . Cependant, cette dégradation n'est pas due à une température trop élevée, puisque, pour la préparation de ce même corps, Chadha et al. (23), reprenant les conditions de Fries (33), c'est-à-dire en opérant une heure au bain-marie en présence de  $CS_2$  puis en chassant le solvant et portant le mélange réactionnel à 130° pendant 4 heures , n'obtiennent qu'un produit souillé, difficilement purifiable, avec un rendement de 10%.

#### b) Influence du chlorure d'aluminium -

C'est donc sans doute l'excès de  $Cl_3Al$  qui est à incriminer ici, puisqu'on a utilisé 1,7 molécules pour le propionate et 2 molécules pour le phénylacétate (contre 1,6 à Chadha (23) alors que pour la transposition des xylénols 1,8 molécules sont employées sans notable décomposition. Il est donc probable que l'excès de réactif agit comme agent de dégradation , soit en détruisant le produit transposé, soit, ce qui est plus vraisemblable, en coupant directement l'ester de départ. Malgré ces restrictions , cette voie d'accès présente un avantage sur la méthode de Gattermann , puisque d'après Chadha (23), celle-ci ne fournit le phénylacétyl-naphthol-2 qu'avec 27% de rendement.

c) Preuve de structure - Nous venons de parler du phénylacétyl-naphthol-2 sans préciser la position du radical acyle. C'est qu'en effet deux possibilités sont à envisager pour cette transposition

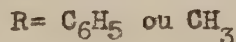
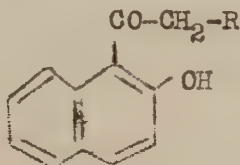




Ici encore, les considérations sur l'effet Mills-Nixon dirigeront nos hypothèses vers la première de ces formes. On sait que, lorsque deux cycles sont unis, ils tendent à se placer dans les conditions où les contraintes spaciales seront les plus faibles. Comme l'ont montré ces auteurs dans le cas de la tétraline, la contrainte pour un cycle à 6 chaînons est moindre lorsque la double liaison est commune aux 2 cycles. Ainsi, les 2 autres liaisons s'établissent en 1-2, puis en 3-4. En vertu de la fixation des radicaux acyles sur l'atome de C situé sur la double liaison commune avec celui qui porte l'OH, on peut donc s'attendre à ce que le radical vienne se fixer en position 1.

Comme argument en faveur de cette hypothèse, nous rappellerons que Fries (34) a montré qu'avec l'ortho-acétyl naphтол-2, le brome ne se fixe pas mais conduit au bromo-1 naphтол-2, en même temps qu'on isole le bromure d'acétyle, prouvant bien ainsi que le groupe  $-CO-CH_3$  se place en position 1. De même le couplage avec les sels de diazonium, autres réactifs se fixant sur les systèmes énoïques, produit une scission du groupe acétyle.

Nous avons donc ici très probablement affaire au phénylacétyl-1 et propionyl-1 naphтол-2



## 2ème PARTIE

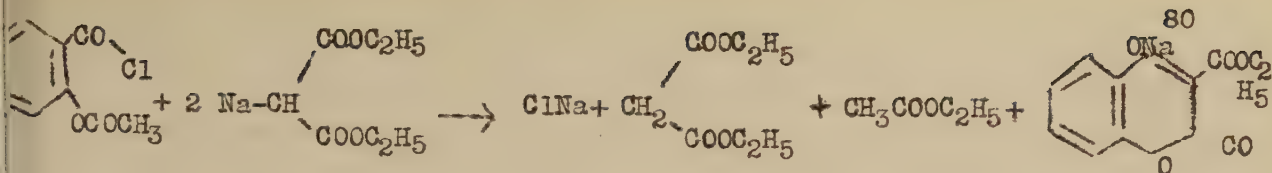
### VERIFICATION DE STRUCTURE, APPLICATION DE METHODES DE REFERENCE

En possession des différentes matières premières, nous nous proposons maintenant d'appliquer à la vérification de structure de quelques alcoyl-3 hydroxy-4 coumarines substituées décrites dans le chapitre 1, les méthodes de référence fournies par la littérature. A ce propos, nous comparerons leurs avantages et leurs inconvénients, jugeant à la fois leur principe, la simplicité des manipulations qu'elles nécessitent, leurs possibilités de généralisation et enfin leur efficacité.

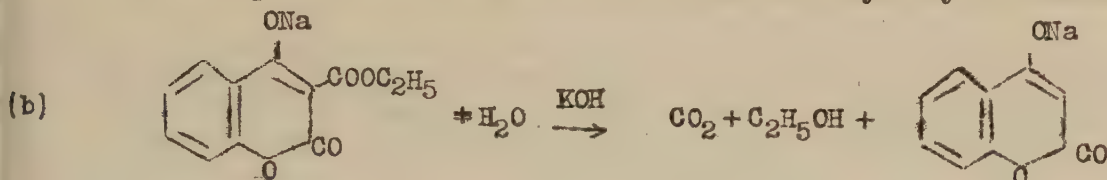
#### I - Méthode d'ANSCHUTZ

Ainsi que nous l'avons déjà vu, la méthode d'Anschtz (4) consiste à traiter le chlorure d'aspirine par le malonate d'éthyle sodé.





puis à saponifier le sel de sodium formé en 1'hydroxy-4 coumarine.



Malheureusement, il ne nous a pas été possible de synthétiser par cette voie la phényl-3 hydroxy-4 coumarine: nous avons abouti, en fin d'opération, à l'acide salicylique.

Cette réaction présente, malgré cet échec, un caractère de généralité certain (4,5). Mais elle est très complexe en elle-même, puisqu'elle comporte en une seule opération, une condensation, une cyclisation, et l'enlèvement d'un fragment de molécule. De plus, les matières premières sont d'un accès relativement difficile.

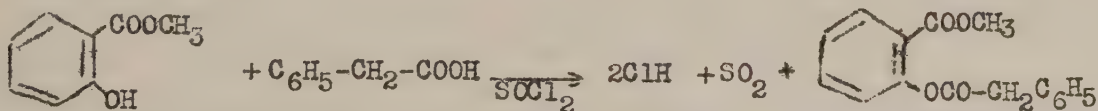
Aussi, avons-nous laissé de côté ce procédé pour nous adresser à la synthèse préconisée par Pauly et Lockemann.

## II - Méthode de PAULY-LOCKEMANN

Depuis leur première publication, les techniques indiquées par Pauly et Lockemann (74) ont très largement évolué pour porter le procédé à son point de perfectionnement maximum.

### Estérification préliminaire -

Nous avons montré, dans un paragraphe précédent, la façon dont on obtient les acides benzoïques orthohydroxylés, puis leurs esters méthyliques nécessaires à cette opération. Précisons qu'il convient, tout d'abord, d'estérifier en présence de  $\text{SOCl}_2$ , la fonction OH par l'acide convenable



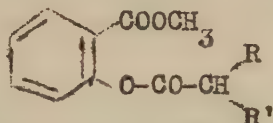
L'avantage du chlorure de thionyle est de ne laisser, en dehors de l'ester considéré que des résidus gazeux. C'est pourquoi, sauf cas unique, on n'a pas procédé à la séparation du composé intermédiaire et à sa purification par distillation: on l'a soumis à l'état brut à la cyclisation au sodium.



La théorie électronique, appliquée au cas de la condensation de Claisen, indique que pour obtenir une réaction, il est nécessaire de posséder des esters présentant 2 hydrogènes libres en  $\alpha$  du  $-COOR$  estérifiant le phénol.

La pratique confirme ces vues théoriques :

1°- Nécessité de 2 hydrogènes libres dans le salicylate de départ. M. Mentzer (59) a pu prouver qu'il n'est pas possible de cycliser l'isobutyryl-salicylate de méthyle ( $R$  et  $R' = CH_3$ ) et, plus généralement les esters doublement substitués sur le carbone linéaire en  $\alpha$  de l'ester phénolique, de formule générale :



2°- Nécessité de deux atomes de sodium. D'après les données qu'on vient de développer, il paraît surprenant à première vue de constater que Pauly et Lockemann ont réalisé leur opération en présence d'un seul atome de sodium. Mais leurs rendements sont faibles. De même, l'école américaine (86a), en utilisant de 0,6 à 1 atome de Na, n'obtient jamais des rendements supérieurs à 30%.

D'autre part, Mentzer et Meunier (59) sont arrivés à élever sensiblement le rendement de cette synthèse, puisque leurs rendements sont de l'ordre de 60% et parfois plus élevés. Or, si l'on examine de près les quantités utilisées par ces auteurs, on constate qu'ils ont utilisé non pas un seul atome, mais deux atomes de sodium.

Ces faits expliquent donc que les mauvais rendements de Pauly-Lockemann et des auteurs américains sont dûs en majeure partie à une quantité de sodium insuffisante. Mais en plus, il faut ajouter les réactions secondaires : elles sont toutes dues à l'action du sodium, qui, à haute température, n'est pas uniquement sélectif pour l'hydrogène actif, mais s'attaque aussi aux points faibles de la molécule. Parmi les produits de dégradation, on rencontre le plus souvent l'ester méthylique de l'acide salicylique, l'acide qui l'a estérifié sur l' $OH$ , parfois même l'acide salicylique. L'école américaine (86a) signale, en dehors de ces composés, le phénol simple et son dérivé méthylé. De ce fait, les rendements sont toujours très faibles, et, même avec les perfectionnements apportés en particulier à l'aide de paraffine liquide qui permet une meilleure répartition du métal dans la masse et l'emploi de températures de  $240^{\circ}$ - $250^{\circ}$ , ils n'ont jamais dépassé 32%.

Nous avons appliqué le procédé original de Pauly-Lockemann pour prouver la structure de la méthoxy-7 (VI) et de la méthyl-7 phényl-3 hydroxy-4 coumarine (III). Dans les deux cas, les composés synthétisés grâce à ces méthodes de référence ont été en tous points semblables à ceux que nous avons obtenus par ébullition du phénol convenablement substitué avec le phényl-malonate d'éthyle.

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

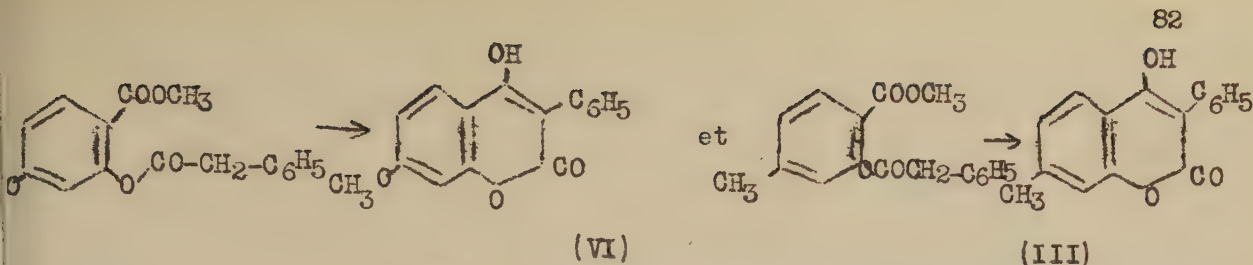
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...

...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...  
...the ... of ...



### Critique de la méthode -

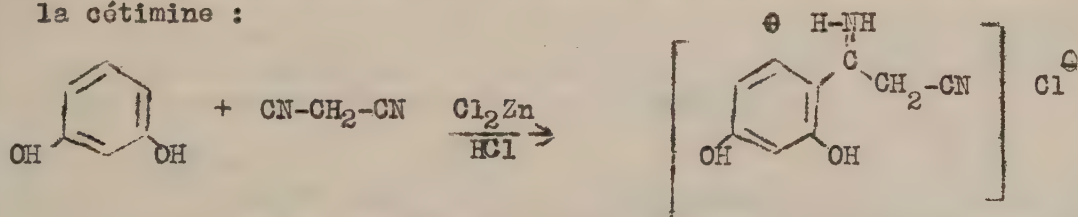
Bien que ce procédé présente des caractères de généralité suffisants (puisque diverses hydroxy-4 coumarines substituées par des halogènes (46) ou par des alcoyles sur le noyau benzénique, substituées ou non en position 3, ont pu être obtenues), il est malheureusement entaché d'inconvénients importants:

- 1°- La difficulté d'accès relative des matières premières.
- 2°- La brutalité de la réaction, difficile à contrôler et même dangereuse.
- 3°- Les faibles rendements, conséquence des moyens énergiques mis en oeuvre.

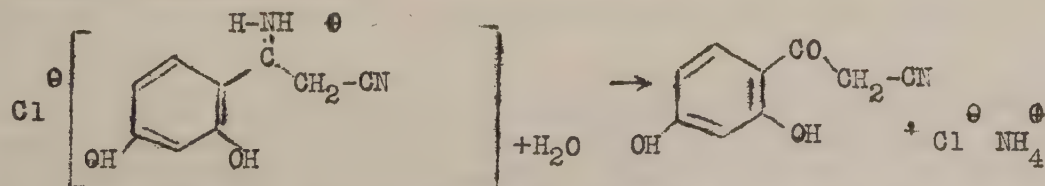
### III - Méthode de SONN

A priori, la méthode de Sonn (84) ne se présente pas comme une méthode générale de synthèse des hydroxy-4 coumarines, puisque les matières premières ne peuvent être que des polyphénols. Comme pour la méthode de Hoesch dans la synthèse des polyhydroxycétones, dont s'inspire directement cette technique, la spécificité des corps de départ la rend d'un emploi limité.

En mélangeant une solution étherée d'un polyphénol avec une solution étherée de malonitrile en présence de  $\text{Cl}_2\text{Zn}$  et en saturant la solution ainsi obtenue d' $\text{HCl}$  à refus, on obtient le chlorhydrate de la cétimine :

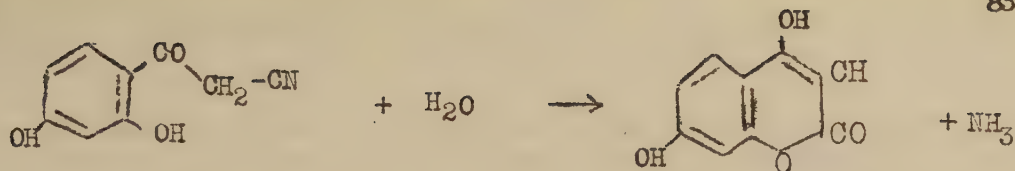


Par simple ébullition à l'eau, celui-ci est transformé en la cétone correspondante :

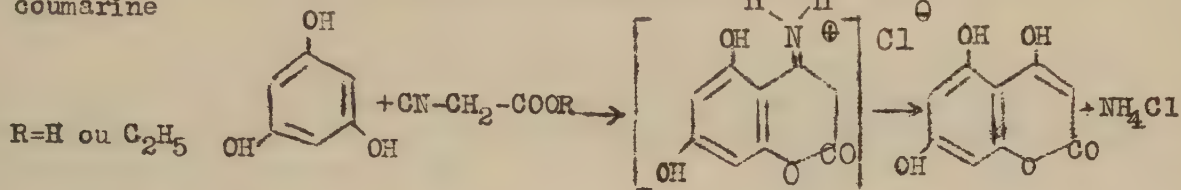


Dans un dernier temps, on procède à la fermeture du cycle par le moyen d'acide sulfurique dilué.





Sonn (84) a également montré qu'avec l'acide cyanacétique et même son ester éthylique, la réaction s'effectue encore plus simplement. Le premier stade conduit directement à l'imino-4 dihydroxy-5.7 coumarino qui par ébullition en présence d'alcali, libère la trihydroxy-4.5.7 coumarine



Appliquée au cas de la résorcine et du cyanure de benzyle, cette réaction n'a conduit à aucun produit défini.

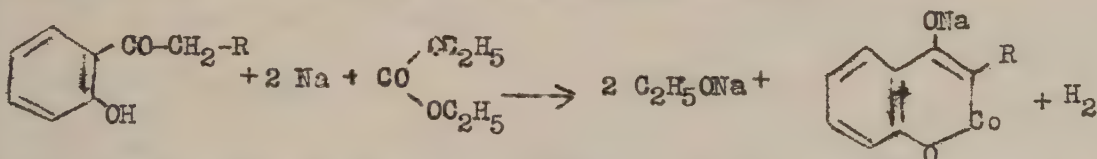
La méthode de Sonn est la seule des méthodes de référence qui permette l'obtention directe des polyhydroxy-coumarines, mais ses modalités d'application la rendent d'un faible intérêt: aux limites qui découlent de son principe s'ajoutent celles qui rendent inaccessibles les dérivés substitués en 3 par un reste alcoyle.

#### IV - Méthode de BOYD-ROBERTSON

La majeure partie des hydroxy-4 coumarines dont nous avons vérifié la structure a été préparée à l'aide de ce nouveau procédé (19).

##### Exposé de la Réaction

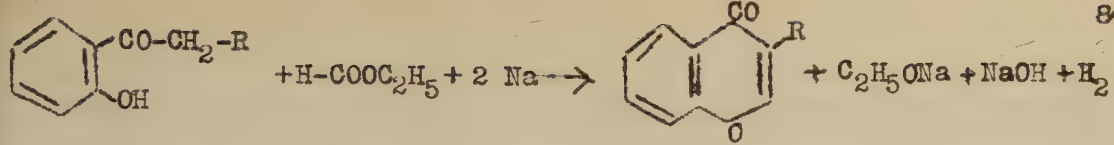
Elle consiste à faire réagir sur une cétone ortho-hydroxylée du carbonate d'éthyle (qui sert à la fois de solvant et de réactif), l'agent de condensation étant le sodium pulvérulent :



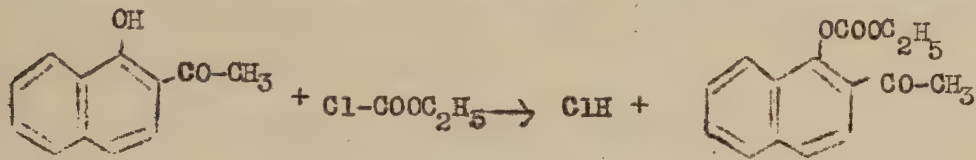
(on trouvera dans la partie expérimentale le détail des opérations pratiques).

Dans une certaine mesure, ce procédé peut être considéré comme une généralisation de la synthèse des chromones, consistant à traiter une orthoxy-phénone par du formiate d'éthyle en présence de sodium également (37,60)

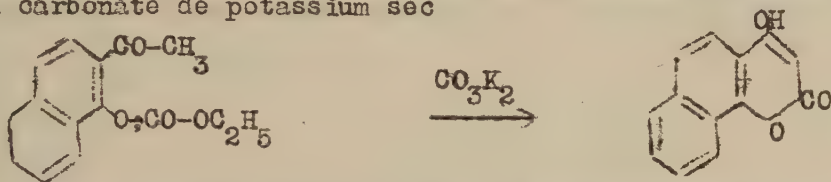




Signalons encore comme apparentée la technique d'Anand(2) que nous avons utilisée avant celle de Boyd-Robertson. Partant de l'acétyl-2 naphтол-1, cet auteur l'a condensé avec du chlorocarbonate d'éthyle



Ce dérivé n'est autre qu'un des intermédiaires possibles dans la synthèse de Boyd-Robertson, si toutefois celle-ci procède d'une manière non simultanée. Au sein du toluène, ce dérivé est cyclisé par du carbonate de potassium sec



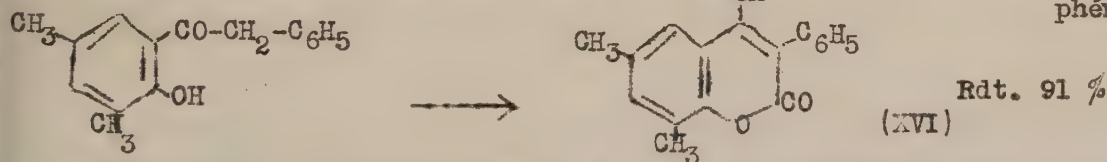
Malheureusement, lorsque nous avons tenté d'appliquer le procédé au phénylacétyl-2 naphтол-1, il nous a été impossible de remplacer l'H de la fonction phénol par un reste  $\text{-COOC}_2\text{H}_5$  - Aussi avons nous abandonné cette voie pour la méthode de Boyd-Robertson.

### Résultats pratiques

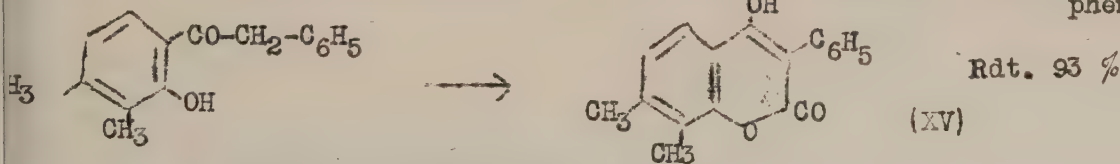
#### I° - Coumarines obtenues à partir des xylénols

En faisant réagir le carbonate d'éthyle sur les orthoxycétones dérivées des xylénols, les coumarines suivantes ont pu être préparées:

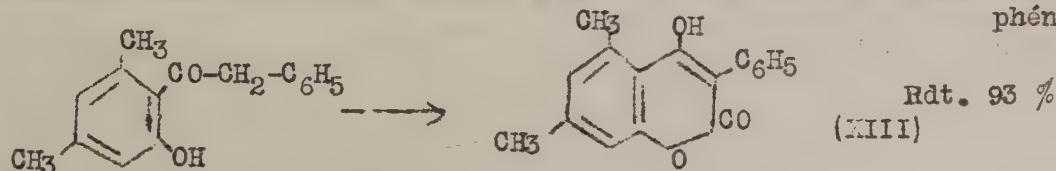
-Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-6.8, à partir du diméthyl-2,4 phénacétyl-6 phénol



-Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-7.8, à partir du diméthyl-2.3 phénacétyl-6 phénol

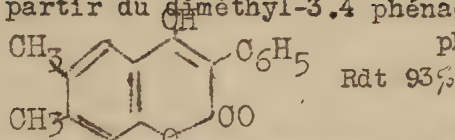
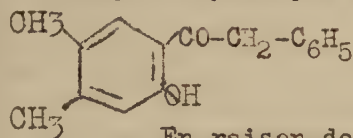


-Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5.7, à partir du diméthyl-3.5 phénacétyl-6 phénol.





Phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-6.7, à partir du diméthyl-3.4 phénacétyl-6 phénol.

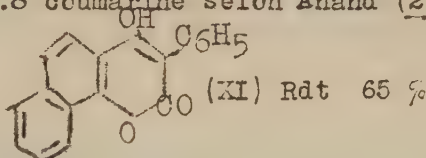
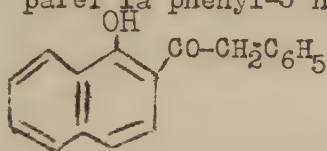


En raison de la non obtention du dérivé du xylol-1.2.5 au cours de la transposition de Fries, la phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5.8 coumarine n'a pu être préparée.

## 2°- Coumarines dérivant des naphthols

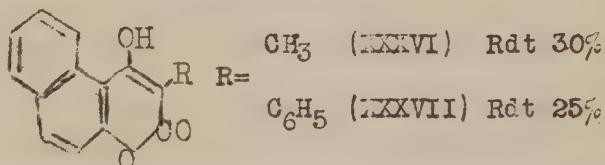
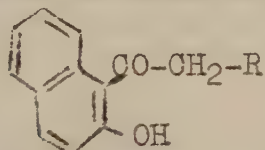
### A)- A. partir du naphtol-1

La cyclisation du phénacétyl-2 naphtol-1 s'effectue avec de moins rendements que les condensations précédentes et ce fait pourrait expliquer les raisons pour lesquelles il n'a pas été possible de préparer la phényl-3 hydroxy-4 benzo-7.8 coumarine selon Anand (2).



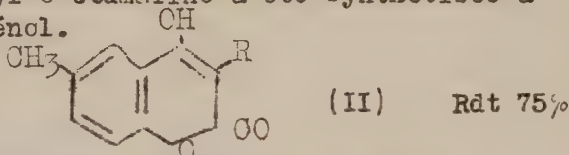
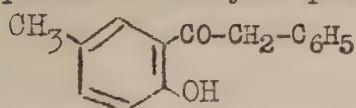
### B)- A. partir du naphtol-2

Le propionyl-1 et le phénylacétyl-1 naphtol-2 subissent difficilement la condensation mais fournissent cependant la méthyl-3 et la phényl-3 hydroxy-4 benzo-5.6 coumarines. Les rendements sensiblement voisins indiquent que la difficulté est inhérente plus à la configuration de la cétone de départ qu'à la nature du substituant R.

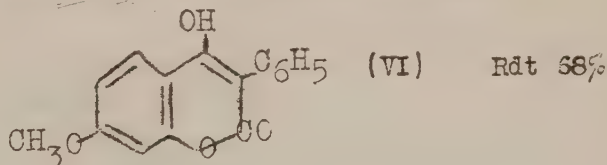
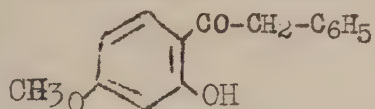


### 3°- Coumarines diverses

La phényl-3 hydroxy-4 méthyl-6 coumarine a été synthétisée à partir du méthyl-4 phénylacétyl-6 phénol.



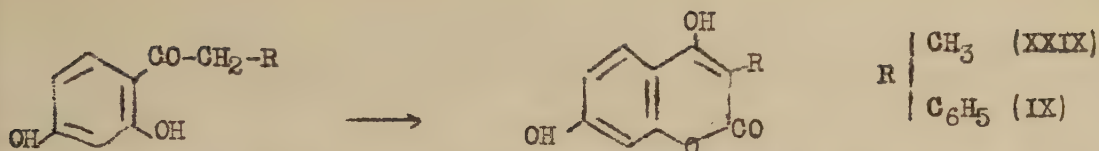
- La phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine, à partir du méthoxy-3 phénylacétyl-6 phénol



### 4°- Résultats négatifs

Il y a lieu de noter qu'il a été impossible d'effectuer la cyclisation de la (dihydroxy-2.4 phényl) benzylcétone et de la (dihydroxy-2.4 phényl) éthylcétone en phényl-3 et méthyl-3 dihydroxy-4.7 coumarines.





Cela n'a rien d'étonnant étant donné que les réactions en présence de sodium s'effectuent toujours en protégeant les groupes hydroxyles libres.

Cependant, la structure de la coumarine où  $R = \text{C}_6\text{H}_5$  a pu être établie de façon indirecte par déméthoxylation comparative de deux échantillons de phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine préparés par deux voies différentes (malonique et Boyd-Robertson): les points de fusion mélangés sont identiques.

De plus, la coumarine dans laquelle  $R = \text{CH}_3$  a été déjà décrite par Späth et coll. (85) et les points de fusion obtenus se correspondant très sensiblement.

Emploi de la méthode de Boyd-Robertson pour la vérification de structure des composés préparés par voie malonique.

L'identité des composés synthétisés à partir d'un même phénol par la méthode malonique et par la synthèse de Boyd-Robertson a été vérifiée par la preuve des points de fusion mélangés, d'abord sur les hydroxy-4 coumarines et ensuite sur leurs acétates en 4. Dans la majorité des cas, on n'a observé aucune dépression de ces points de fusion.

Cependant, dans les cas suivants, des anomalies sont à signaler. Un mélange intime des coumarines obtenues par les méthodes maloniques et Boyd-Robertson,

- |                                  |                  |          |
|----------------------------------|------------------|----------|
| - à partir du xylénol 1.3.4      | P.F. mal. 227°   | (XIV)    |
|                                  | P.F. Rob. 210°   | (XXXIX)  |
| - à partir du naphthol-2         |                  |          |
| - avec un $\text{CH}_3$          | P.F. mal. 266-7° | (XXXI)   |
|                                  | P.F. Rob. 252-3° | (XXXVII) |
| - avec un $\text{C}_6\text{H}_5$ | P.F. mal. 198-9° | (XII)    |
|                                  | P.F. Rob. 204°   | (XXXVI)  |

présente une dépression considérable du point de fusion de 1<sup>er</sup> ordre de 20° par rapport au point de fusion de chacune des coumarines. Même observations pour les acétates.

Le dernier exemple, à partir du naphthol-2, montre bien que ces anomalies tiennent plutôt aux modes de condensation qu'à des variations individuelles dues à la structure propre des matières premières puisqu'on peut les observer aussi bien dans le cas de la méthyl-3 que de la phényl-3 hydroxy-4 benzo-coumarines.

the first of the series of experiments was made on the 1st of June 1891. The object of the experiment was to determine the effect of the temperature of the water on the rate of the reaction. The results of the experiment were as follows:

At 10°C. the rate of the reaction was 1.00. At 15°C. it was 1.50. At 20°C. it was 2.00. At 25°C. it was 2.50. At 30°C. it was 3.00. At 35°C. it was 3.50. At 40°C. it was 4.00. At 45°C. it was 4.50. At 50°C. it was 5.00. At 55°C. it was 5.50. At 60°C. it was 6.00. At 65°C. it was 6.50. At 70°C. it was 7.00. At 75°C. it was 7.50. At 80°C. it was 8.00. At 85°C. it was 8.50. At 90°C. it was 9.00. At 95°C. it was 9.50. At 100°C. it was 10.00.

From these results it is seen that the rate of the reaction increases with the temperature of the water. The increase is not linear, but follows a curve which is characteristic of the Arrhenius equation.

The next experiment was made on the 2nd of June 1891. The object of the experiment was to determine the effect of the concentration of the reactants on the rate of the reaction. The results of the experiment were as follows:

At 1.0 M. the rate of the reaction was 1.00. At 0.5 M. it was 0.50. At 0.25 M. it was 0.25. At 0.125 M. it was 0.125. At 0.0625 M. it was 0.0625. At 0.03125 M. it was 0.03125. At 0.015625 M. it was 0.015625. At 0.0078125 M. it was 0.0078125. At 0.00390625 M. it was 0.00390625. At 0.001953125 M. it was 0.001953125. At 0.0009765625 M. it was 0.0009765625. At 0.00048828125 M. it was 0.00048828125. At 0.000244140625 M. it was 0.000244140625. At 0.0001220703125 M. it was 0.0001220703125. At 0.00006103515625 M. it was 0.00006103515625. At 0.000030517578125 M. it was 0.000030517578125. At 0.0000152587890625 M. it was 0.0000152587890625. At 0.00000762939453125 M. it was 0.00000762939453125. At 0.000003814697265625 M. it was 0.000003814697265625. At 0.0000019073486328125 M. it was 0.0000019073486328125. At 0.00000095367431640625 M. it was 0.00000095367431640625. At 0.000000476837158203125 M. it was 0.000000476837158203125. At 0.0000002384185791015625 M. it was 0.0000002384185791015625. At 0.00000011920928955078125 M. it was 0.00000011920928955078125. At 0.000000059604644775390625 M. it was 0.000000059604644775390625. At 0.0000000298023223876953125 M. it was 0.0000000298023223876953125. At 0.00000001490116119384765625 M. it was 0.00000001490116119384765625. At 0.000000007450580596923828125 M. it was 0.000000007450580596923828125. At 0.0000000037252902984619140625 M. it was 0.0000000037252902984619140625. At 0.00000000186264514923095703125 M. it was 0.00000000186264514923095703125. At 0.000000000931322574615478515625 M. it was 0.000000000931322574615478515625. At 0.0000000004656612873077392578125 M. it was 0.0000000004656612873077392578125. At 0.00000000023283064365386962890625 M. it was 0.00000000023283064365386962890625. At 0.000000000116415321826934814453125 M. it was 0.000000000116415321826934814453125. At 0.0000000000582076609134674072265625 M. it was 0.0000000000582076609134674072265625. At 0.00000000002910383045673370361328125 M. it was 0.00000000002910383045673370361328125. At 0.000000000014551915228366851806640625 M. it was 0.000000000014551915228366851806640625. At 0.0000000000072759576141834259033203125 M. it was 0.0000000000072759576141834259033203125. At 0.00000000000363797880709171295166015625 M. it was 0.00000000000363797880709171295166015625. At 0.000000000001818989403545856475830078125 M. it was 0.000000000001818989403545856475830078125. At 0.0000000000009094947017729282379150390625 M. it was 0.0000000000009094947017729282379150390625. At 0.00000000000045474735088646411895751953125 M. it was 0.00000000000045474735088646411895751953125. At 0.000000000000227373675443232059478759765625 M. it was 0.000000000000227373675443232059478759765625. At 0.0000000000001136868377216160297393798828125 M. it was 0.0000000000001136868377216160297393798828125. At 0.00000000000005684341886080801486968994140625 M. it was 0.00000000000005684341886080801486968994140625. At 0.000000000000028421709430404007434844970703125 M. it was 0.000000000000028421709430404007434844970703125. At 0.0000000000000142108547152020037174224853515625 M. it was 0.0000000000000142108547152020037174224853515625. At 0.00000000000000710542735760100185871124267578125 M. it was 0.00000000000000710542735760100185871124267578125. At 0.000000000000003552713678800500929355621337890625 M. it was 0.000000000000003552713678800500929355621337890625. At 0.0000000000000017763568394002504646778106689453125 M. it was 0.0000000000000017763568394002504646778106689453125. At 0.00000000000000088817841970012523233890533447265625 M. it was 0.00000000000000088817841970012523233890533447265625. At 0.000000000000000444089209850062616169452667236328125 M. it was 0.000000000000000444089209850062616169452667236328125. At 0.0000000000000002220446049250313080847263336181640625 M. it was 0.0000000000000002220446049250313080847263336181640625. At 0.00000000000000011102230246251565404236316680908203125 M. it was 0.00000000000000011102230246251565404236316680908203125. At 0.000000000000000055511151231257827021181583404541015625 M. it was 0.000000000000000055511151231257827021181583404541015625. At 0.0000000000000000277555756156289135105907917022705078125 M. it was 0.0000000000000000277555756156289135105907917022705078125. At 0.00000000000000001387778780781445675529539585113525390625 M. it was 0.00000000000000001387778780781445675529539585113525390625. At 0.000000000000000006938893903907228377647697925567626953125 M. it was 0.000000000000000006938893903907228377647697925567626953125. At 0.0000000000000000034694469519536141888238489627838134765625 M. it was 0.0000000000000000034694469519536141888238489627838134765625. At 0.00000000000000000173472347597680709441192448139190673828125 M. it was 0.00000000000000000173472347597680709441192448139190673828125. At 0.000000000000000000867361737988403547205962240695953369140625 M. it was 0.000000000000000000867361737988403547205962240695953369140625. At 0.0000000000000000004336808689942017736029811203479766845703125 M. it was 0.0000000000000000004336808689942017736029811203479766845703125. At 0.00000000000000000021684043449710088680149056017398834228515625 M. it was 0.00000000000000000021684043449710088680149056017398834228515625. At 0.000000000000000000108420217248550443400745280086994171142578125 M. it was 0.000000000000000000108420217248550443400745280086994171142578125. At 0.0000000000000000000542101086242752217003726400434970855712890625 M. it was 0.0000000000000000000542101086242752217003726400434970855712890625. At 0.00000000000000000002710505431213761085018632002174854278564453125 M. it was 0.00000000000000000002710505431213761085018632002174854278564453125. At 0.000000000000000000013552527156068805425093160010874271392822265625 M. it was 0.000000000000000000013552527156068805425093160010874271392822265625. At 0.0000000000000000000067762635780344027125465800054371356964111328125 M. it was 0.0000000000000000000067762635780344027125465800054371356964111328125. At 0.00000000000000000000338813178901720135627329000271856784820556640625 M. it was 0.00000000000000000000338813178901720135627329000271856784820556640625. At 0.000000000000000000001694065894508600678136645001359283924102783203125 M. it was 0.000000000000000000001694065894508600678136645001359283924102783203125. At 0.0000000000000000000008470329472543003390683225006796419620513916015625 M. it was 0.0000000000000000000008470329472543003390683225006796419620513916015625. At 0.00000000000000000000042351647362715016953416125033982098102569580078125 M. it was 0.00000000000000000000042351647362715016953416125033982098102569580078125. At 0.000000000000000000000211758236813575084767080625169910490512847900390625 M. it was 0.000000000000000000000211758236813575084767080625169910490512847900390625. At 0.0000000000000000000001058791184067875423835403125849552452564239501953125 M. it was 0.0000000000000000000001058791184067875423835403125849552452564239501953125. At 0.00000000000000000000005293955920339377119177015629247762262821197509765625 M. it was 0.00000000000000000000005293955920339377119177015629247762262821197509765625. At 0.000000000000000000000026469779601696885595885078146238811314105987548828125 M. it was 0.000000000000000000000026469779601696885595885078146238811314105987548828125. At 0.0000000000000000000000132348898008484427797925390731194056570529937744140625 M. it was 0.0000000000000000000000132348898008484427797925390731194056570529937744140625. At 0.00000000000000000000000661744490042422138989626953655970282852649688720703125 M. it was 0.00000000000000000000000661744490042422138989626953655970282852649688720703125. At 0.000000000000000000000003308722450212110694948134768279851414263248443603515625 M. it was 0.000000000000000000000003308722450212110694948134768279851414263248443603515625. At 0.0000000000000000000000016543612251060553474740672341399257071316242218017578125 M. it was 0.0000000000000000000000016543612251060553474740672341399257071316242218017578125. At 0.00000000000000000000000082718061255302767373703361706996285356581211090087890625 M. it was 0.00000000000000000000000082718061255302767373703361706996285356581211090087890625. At 0.000000000000000000000000413590306276513836868516808534981426782906055450439453125 M. it was 0.000000000000000000000000413590306276513836868516808534981426782906055450439453125. At 0.0000000000000000000000002067951531382569184342584042674907133914530277252197265625 M. it was 0.0000000000000000000000002067951531382569184342584042674907133914530277252197265625. At 0.00000000000000000000000010339757656912845921712920213374535669572651386260986328125 M. it was 0.00000000000000000000000010339757656912845921712920213374535669572651386260986328125. At 0.000000000000000000000000051698788284564229608564601066872678347863256931304931640625 M. it was 0.000000000000000000000000051698788284564229608564601066872678347863256931304931640625. At 0.0000000000000000000000000258493941422821148042823005334363391739316284656524658203125 M. it was 0.0000000000000000000000000258493941422821148042823005334363391739316284656524658203125. At 0.00000000000000000000000001292469707114105740214115026671816958696581423282623291015625 M. it was 0.00000000000000000000000001292469707114105740214115026671816958696581423282623291015625. At 0.000000000000000000000000006462348535570528701070575133359084793482907116413116455078125 M. it was 0.000000000000000000000000006462348535570528701070575133359084793482907116413116455078125. At 0.0000000000000000000000000032311742677852643505352875666795423967414535582065582275390625 M. it was 0.0000000000000000000000000032311742677852643505352875666795423967414535582065582275390625. At 0.00000000000000000000000000161558713389263217526764378333977119837072677910327911376953125 M. it was 0.00000000000000000000000000161558713389263217526764378333977119837072677910327911376953125. At 0.000000000000000000000000000807793566946316087633821891669885599185363389551639556884765625 M. it was 0.000000000000000000000000000807793566946316087633821891669885599185363389551639556884765625. At 0.0000000000000000000000000004038967834731580438169109458349427995926816947758197784423828125 M. it was 0.0000000000000000000000000004038967834731580438169109458349427995926816947758197784423828125. At 0.00000000000000000000000000020194839173657902190845547291747139979634084738790988922119140625 M. it was 0.00000000000000000000000000020194839173657902190845547291747139979634084738790988922119140625. At 0.000000000000000000000000000100974195868289510954227736458735699898170423693954944610595703125 M. it was 0.000000000000000000000000000100974195868289510954227736458735699898170423693954944610595703125. At 0.0000000000000000000000000000504870979341447554771138682293678499490852118469774723052978515625 M. it was 0.0000000000000000000000000000504870979341447554771138682293678499490852118469774723052978515625. At 0.00000000000000000000000000002524354896707237773855693411468392497454260592348873615264892578125 M. it was 0.00000000000000000000000000002524354896707237773855693411468392497454260592348873615264892578125. At 0.000000000000000000000000000012621774483536188869278467057341962487271302961744368076324462890625 M. it was 0.000000000000000000000000000012621774483536188869278467057341962487271302961744368076324462890625. At 0.0000000000000000000000000000063108872417680944346392335286709812436356514808721840381622314453125 M. it was 0.0000000000000000000000000000063108872417680944346392335286709812436356514808721840381622314453125. At 0.00000000000000000000000000000315544362088404721731961676433549062181782574043609201908111572265625 M. it was 0.00000000000000000000000000000315544362088404721731961676433549062181782574043609201908111572265625. At 0.000000000000000000000000000001577721810442023608659808382167745310908912870218046009540557861328125 M. it was 0.000000000000000000000000000001577721810442023608659808382167745310908912870218046009540557861328125. At 0.0000000000000000000000000000007888609052210118043299041910838726554544564351090230047702789306640625 M. it was 0.0000000000000000000000000000007888609052210118043299041910838726554544564351090230047702789306640625. At 0.00000000000000000000000000000039443045261050590216495209554193632772722821755451150238513946533203125 M. it was 0.00000000000000000000000000000039443045261050590216495209554193632772722821755451150238513946533203125. At 0.000000000000000000000000000000197215226305252951082476047770968163863614108777255751192569732666015625 M. it was 0.000000000000000000000000000000197215226305252951082476047770968163863614108777255751192569732666015625. At 0.00000

De plus, si l'on considère les valeurs de l'absorption dans l'ultra-violet pour les deux coumarines obtenues à partir du xylénol-1.3.4 on a :

Condensation malonique : 1 seul maximum à 297 mμ :

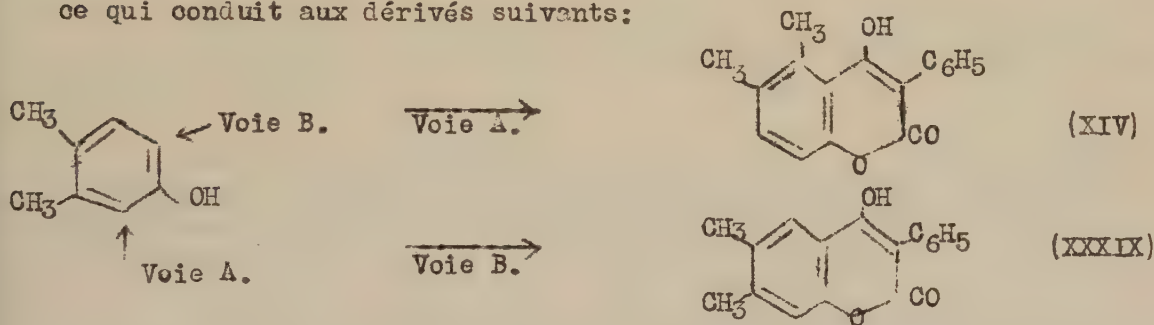
Condensation Boyd-Robertson : 2 maxima bien distincts à 285 et 317 mμ

Il est donc bien certain que nous avons ici affaire à deux composés différents. C'est que, dans les deux cas cités, deux possibilités de cyclisation sont à envisager :

Pour le xylénol-1.3.4 la fixation peut s'effectuer

- soit entre le  $\text{CH}_3$  et l' $\text{OH}$ , c'est-à-dire en position 2 (voie A)
- soit de l'autre côté, c'est-à-dire en position 6 (voie B)

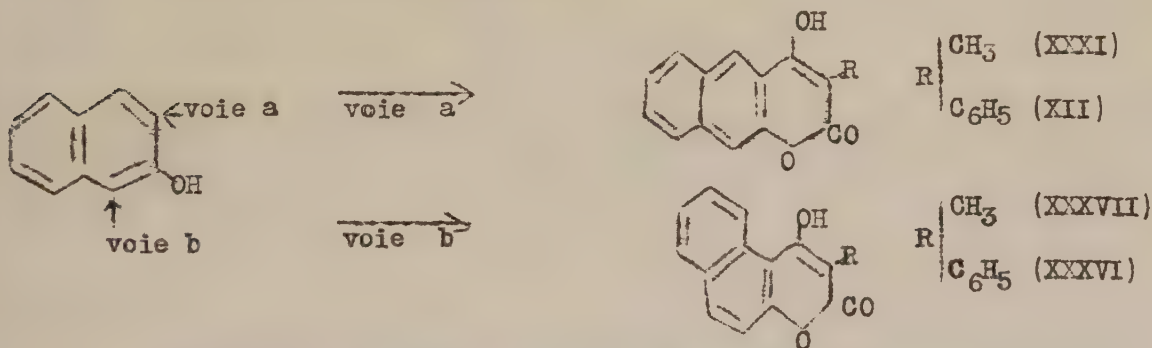
ce qui conduit aux dérivés suivants :



Pour le naphthol-2, la fixation peut s'effectuer :

- soit du côté libre, en position 3 (voie a)
- soit près du 2ème noyau en position 1 (voie b)

ce qui conduit aux dérivés suivants :



Nous n'avons pu apporter aucune preuve définitive à ce problème : en effet, la coupure de ces coumarines par fusion alcaline, qui permet à partir de la phényl-3 hydroxy-4 coumarine d'obtenir l'acide salicylique n'a pas pu être effectuée dans ces cas. Les produits ont carbonisé.

Examinons alors les arguments en faveur de l'une et l'autre hypothèse :

I°)- Les spectres ultra violet. On a remarqué que tous les dérivés polyalcoylés qui comportent un groupe  $\text{CH}_3$  en position 5 (XIII, XVII, XVIII, XXI) présentent un spectre dans l'ultra-violet caractérisé

par un seul maximum d'absorption situé aux environs de 300 mμ, alors que les autres, et généralement parlant, toutes les autres coumarines, comportent au contraire deux bandes situées autour de 280 et 315 mμ. (voir Tableau III, p. 24 et 25 ).

Ceci indiquerait que pour le xylol la condensation malonique s'est effectuée suivant la voie A en donnant XIV (1 maximum U.V. à 297 mμ), et que la méthode de Boyd-Robertson a conduit suivant B au composé XXXIX (2 maximum dans l'U.V. à 285 et 317 mμ).

2°)- L'examen des orthoxycétones, matières premières de départ de la synthèse de Boyd-Robertson peut donner des indications sur le mode de condensation au cours de cette méthode.

Malheureusement, il n'a pas été possible de les oxyder en acides benzoïques correspondants soit par  $\text{CrO}_3$ , soit par fusion alcaline (voir page 69).

Mais les considérations que nous avons envisagées au cours de la méthode de Fries sur l'effet Mills-Nixon nous ont paru prouver que dans le cas du xylénol, la chaîne acylée était fixée en 6 (voie B) (voir page 79 ).

Pour les esters du naphthol-2, il est un fait bien connu qu'ils se transposent toujours en position 1, voie b (voir Batt, (17) p. 367) Les conditions opératoires pour obtenir la fixation d'un radical acyle  $\text{R}\cdot$  sont en effet très particulières: il faut protéger la fonction OH par méthylation, puis procéder ensuite à une réaction de Friedel-Crafts (cf. Witt et Braun (102) et la discussion critique de cette opération chez Fries (34), en même temps que les preuves avancées pour établir la constitution de l'acétyl-1 naphthol-2).

Dans ces conditions, il semblerait que les coumarines cyclisées par Boyd-Robertson sont (XXXIX) puis (XXXVI) et (XXXVII); par suite, les formules à choisir pour la condensation malonique sont (XIV) puis (XII) et (XXXI).

## Conclusion

Elégante et pratique, la méthode que nous venons de décrire a permis de préparer de nombreuses hydroxy-4 coumarines substituées sur le noyau benzénique ou non, avec des radicaux en position 3 ou non, avec des rendements excellents. Toutefois, et c'est là un avantage de la synthèse malonique sur cette méthode, il n'est pas possible de réussir d'une façon directe la condensation en polyhydroxy-coumarines.

Enfin, ses limites et ses anomalies sont plus dues aux méthodes d'obtention des hydroxycétones de départ qu'au mécanisme très général de la réaction.



On a résumé dans le tableau ci-dessous les diverses hydroxy-4 coumarines préparées à l'aide de méthodes de référence. Les substances précédées d'un astérisque sont celles qui se sont révélées différentes des coumarines obtenues par voie malonique à partir du même composé de départ.

- TABLEAU VII -

| Coumarine           |        | Points de<br>de la<br>coumarine | fusion<br>de l'<br>acétate | Méthode de référence utilisée            |                 |
|---------------------|--------|---------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| )- <u>Phényl-3</u>  |        |                                 |                            |                                          |                 |
| Phényl-3            | I      | 235°                            | 183°                       | Fries                                    | Boyd-Robertson  |
| Méthyl-6            | II     | 198°                            | 170°                       | Nencki                                   | id.             |
| Méthyl-7            | III    | 220°                            | -                          | Kolbe                                    | Pauly-Lockemann |
| Méthoxy-7           | VI     | 203°                            | -                          | Sennhofer-Brunner                        | id.             |
|                     |        | 206°                            | 168°                       | Hoesch                                   | Boyd-Robertson  |
| Hydroxy-7           | IX     | 276°                            | -                          | déméthoxylation du produit<br>précédent. |                 |
| Benzo-7.8           | XI     | 262°                            | -                          | Nencki                                   | Boyd-Robertson  |
| Benzo-5.6           | XXXVI  | 252°-253°                       | -                          | Fries                                    | id.             |
| Diméthyl-5.7        | XIII   | 211°                            | 181°                       | id.                                      | id.             |
| Diméthyl -7.8       | XV     | 231°                            | 187°                       | id.                                      | id.             |
| Diméthyl-6.8        | XVI    | 212°                            | 148°                       | id.                                      | id.             |
| Diméthyl-6.7        | XXXIX  | 210°                            | 215°                       | id.                                      | id.             |
| )- <u>Méthyl -3</u> |        |                                 |                            |                                          |                 |
| Méthyl-3            | XXIII  | 231°                            | 154°                       | id.                                      | id.             |
| Benzo-5.6           | XXXVII | 204°                            | -                          | id.                                      | id.             |



# P A R T I E     E X P E R I M E N T A L E

## P H E N Y L - 3   H Y D R O X Y - 4   M E T H O X Y - 7   C O U M A R I N E , $C_{16}H_{12}O_4$ (VI)

(Méthode de Pauly-Lockemann)

### I - Acide résorcylique, $C_7H_6O_4$

Cette opération a été effectuée suivant Nierestein et Clibbens (72) elle-même modifiant la technique de Bistrzycki et Kostanecki (16). Au cours de nos essais, un acide d'un point de fusion plus élevé a pu être obtenu, en procédant d'une part à une cristallisation troublée et d'autre part à une dessiccation de 5 h. à l'étuve à 105°, pour enlever toute trace d'eau de cristallisation. En accord avec Fabre (31), le point de fusion est de 235-236°. Insistons sur la nécessité d'un point de fusion instantané, une décarboxylation de l'acide étant à craindre dès 160° (Senhofer et Brunner, 81, Cazeneuve, 22, et Hemmelmayr 44).

### II - Acide méthyl résorcylique, $C_8H_8O_4$

Préparé d'après Gomberg et Johnson (38) - P.F. 156°

### III - Ester méthylique de l'acide méthylrésorcylique, $C_9H_{10}O_4$ 1ère estérification par le méthanol + HCl

1er essai: On dissout 7 g d'acide dans 50 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique et on sature d'acide chlorhydrique sec jusqu'à refus. Après un repos de 3 jours, et une ébullition de 10 minutes à reflux, la majeure partie du solvant est enlevée sous pression réduite au B.M. On jette alors sur eau, on extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de bicarbonate de Na (les eaux bicarbonatées libèrent, après neutralisation, 3 g d'acide non estérifié), puis à l'eau. On sèche enfin sur  $SO_4Na_2$  et chasse le solvant. L'huile restante, brune et d'odeur nauséabonde est distillée sous pression réduite. Dans une première distillation, on recueille 3,5 g d'une fraction passant jusqu'à 175° sous 10 mm. Rectifiée à nouveau, cette fraction donne :

- un palier à 140°-145° sous 10 mm (ou 190-195° sous 60 mm).

Poids d'ester obtenu : 2 g. C'est une huile jaune clair qui cristallise immédiatement après distillation dans le ballon récepteur. On la recristallise dans l'éther de pétrole. P.F. 49°. En solution aqueuse, il donne avec le  $Cl_3Fe$  dilué une coloration rouge vineux.



- le résidu (poids: 1 g), constitué par une huile plus visqueuse, plus colorée, sans palier défini.  
Rendement : 27% (avec récupération: 46%)

2ème essai : Les mêmes quantités sont traitées à l'ébullition sous reflux pendant 4 heures; 2,5 g d'ester ont été obtenus alors qu'on retire encore 1,5 g d'acide non combiné. Rendement 33 % (avec récupération: 42%).

3ème essai : Quantités utilisées:

- 10 g d'acide méthyl résorcylique (séché à l'étuve à 80° pendant 24h.), 75 cm<sup>3</sup> de méthanol sec, 2 g d'HCl gazeux et sec. La durée d'ébullition a été de 8 heures. Après les diverses opérations de lavage qui ont donné 1g d'acide non combiné, on obtient par distillation :

- 4 g d'une fraction 140-145° sous 10mm. C'est l'ester qui cristallise rapidement;

- 3 g d'une fraction 160-195° sous 10 mm composés d'une huile (mélange d'huiles très visqueuses non identifiées) jaune foncé. Placée à la glacière, cette huile se solidifie, mais par essorage, on ne recueille que quelques milligrammes de l'ester précédent, entraîné au cours de la distillation.

- enfin dans le ballon reste un résidu de 2 g constitué par des résines.

Rendement 37% et 41% (avec 1g d'acide qui n'a pas réagi).

## 2°- méthylation par le sulfate de méthyle

12 g (2,6 mol.) de soude en solution dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau sont placés dans un flacon à fond plat de 500 cm<sup>3</sup> et 15,4 g (1 mol.) d'acide résorcylique sont additionnés par petites portions. La température s'élève et le mélange noircit. Refroidir, boucher et agiter jusqu'à dissolution complète. Au sel de Na, sont ajoutés en une seule fois 30 g de SO<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2,4 mol.) avec les précautions d'usage. Après 20 minutes d'agitation, on alcalinise, on ajoute à nouveau 30 g de sulfate (2,4 mol.) et on agite encore 10 minutes. Après 8h. d'ébullition à reflux, il se sépare une couche huileuse noire qui, après refroidissement, est séparée. La couche aqueuse est extraite à l'éther à plusieurs reprises, les solutions étherées sont réunies à la couche supérieure. On chasse le solvant et on distille le résidu: une fraction de 3,5 g passe sous 10 mm à 140-145°. Le rendement est de 19 %.

## 3°- méthylation par le sulfate de méthyle en milieu méthylique

Dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau, on fait dissoudre 24 g (2 mol.) de NaOH en pastilles. 150 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique à 99° sont ajoutés et, après



homogénéisation , on verse peu à peu 40 g (1 mol.) d'acide résorcylique . Agiter jusqu'à dissolution complète , puis faire couler goutte à goutte dans la solution brune 126 g (3,8 mol.) de sulfate de méthyle. Finalement , on porte à reflux pendant une dizaine de minutes . Après 24h., le  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  formé est séparé, on lave les cristaux avec du méthanol sec et on concentre sous vide ces solutions méthyliques . On lave à l'eau et recristallise dans l'eau bouillante. 22 g d'ester sont ainsi obtenus. F.51° . Dans les eaux-mères , on récupère encore 2 g de produit ce qui donne un rendement global de 51% . Si l'on suppose que le premier stade s'est fait, comme précédemment, avec un rendement de 65 %, l'estérification s'est effectuée jusqu'à concurrence de 85 % de la théorie.

#### IV - Phénylacétoxy-2 méthoxy-4 benzoate de méthyle, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$

Précisons que le composé que nous allons décrire n'a pas été séparé au cours de la cyclisation de Pauly et Lockemann(74); son isolement n'est pas nécessaire . Nous n'avons voulu ici qu'en préciser brièvement la préparation, les constantes physiques et quelques propriétés.

2 g (1 mol.) de l'ester méthylique de l'acide méthyl-résorcylique sont placés dans un ballon de 125  $\text{cm}^3$  avec 3 g (1,8 mol.) de chlorure de l'acide phénylacétique . On porte lentement au bain d'huile à 100°. La réaction est poursuivie jusqu'à fin de dégagement d' $\text{HCl}$ , ce qui se produit après environ 15 minutes de chauffage . Après refroidissement , on extrait au benzène , lave les couches benzéniques à l'eau deux fois avec une solution aqueuse à 5% de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  , à nouveau à l'eau; on sèche sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  . Le solvant une fois chassé sous pression réduite, le résidu est fractionné ; on sépare :

- une fraction  $< 230^\circ$  sous 8 mm (poids 1 g)
  - une fraction  $230-240^\circ$  sous 8 mm (poids 2 g): c'est l'ester
- Rendement : 60 %

Dès la température ordinaire, cette huile jaune clair se prend en une masse cristalline blanche dont les cristaux, après essorage , fondent à 58°. Un échantillon de quelques milligrammes dissous dans l'alcool à l'ébullition donne une solution limpide , mais par refroidissement l'ester se sépare sous forme d'huile qui se ramasse au fond du récipient . Aussi doit-on chercher un autre solvant: l'éther de pétrole . Les cristaux isolés fondent à 65° .

Avec le chlorure ferrique en solution, aucune coloration ne se produit.



V - Phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine,  $C_{16}H_{12}O_4$  (VI)

5 g (1 mol.) d'ester méthylique de l'acide méthyl-résorcylique en solution dans le benzène anhydre et 4 g (1,1 mol.) d'acide phénylacétique également dissous dans du benzène anhydre sont placés dans un ballon à trois ouvertures muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant et d'une boule à brome. On porte alors au bain-marie à 60°, en agitant et on fait arriver goutte à goutte 5 g (1,3 mol.) de chlorure de thionyle. L'ensemble est chauffé plusieurs heures à 70° au B.M. Après refroidissement, on jette sur glace et on décante. La couche benzénique est lavée 3 fois à l'eau, 2 fois avec une solution saturée de bicarbonate de Na (par traitement des eaux bicarbonatées à l'acide chlorhydrique dilué, on peut séparer 1 g d'acide phénylacétique) puis une nouvelle fois à l'eau. Sécher sur sulfate de soude et filtrer. On chasse le benzène sous pression réduite. Le phénylacétoxy-2 méthoxy-4 benzoate de méthyle impur et encore imprégné de benzène est alors versé dans un petit ballon de 25 cm<sup>3</sup> à fond rond et large ouverture, soigneusement séché où passe un agitateur mécanique. Le ballon est alors porté progressivement à 180° à l'aide d'un bain métallique. Les dernières traces de benzène sont chassées et le produit fond. Il donne une pâte brune fluide qu'on agite. Dans cette masse, on projette alors de petits fragments de sodium métallique bien décapés. Une explosion se produit au contact de la masse chaude et d'abondantes vapeurs se dégagent. Au cours de l'addition du sodium (poids total: 1 g), le mélange devient de plus en plus foncé et de plus en plus visqueux, si bien qu'en fin d'opération, on doit arrêter l'agitation. Après refroidissement, on reprend par 5 cm<sup>3</sup> d'alcool méthylique ajouté peu à peu pour détruire l'excès de sodium, en refroidissant de temps à autre si nécessaire puis par 5 cm<sup>3</sup> d'eau.

Le produit obtenu est très impur. En le dissolvant dans l'alcool méthylique, par ébullition en présence de noir animal, on recueille des cristaux très colorés. C'est en songeant aux propriétés acides de l'hydroxyle en position 4 qu'il a été possible de purifier le corps par séparation sélective d'avec les impuretés. Le produit est dissous dans un excès d'une lessive de potasse, la solution obtenue est filtrée et précipitée par HCl dilué; une coumarine blanche se sépare qu'on essore et sèche puis qu'on recristallise dans l'alcool méthylique. Le point de fusion est de 202-203°, et un mélange de ce composé avec la phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine obtenue par l'autre méthode ne donne lieu à aucun abaissement du point de fusion.

Nous n'avons pu établir dans ce cas aucun calcul de rendement; 11 mg de substance seulement ont été en effet isolés.

PHENYL-3 HYDROXY-4 METHYL-7 COUMARINE,  $C_{16}H_{12}O_3$  (III)

(Méthode de Pauly-Lockemann)

I - Acide crésotinique,  $C_8H_8O_3$

suivant Marasse (57) P.F. 173°



## II - Ester méthylique de l'acide crésotinique, $C_9H_{10}O_3$

Cette estérification ne présente aucune difficulté. Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, 6 g (1 mol.) de l'acide crésotinique sont dissous dans un grand excès (100 cm<sup>3</sup>) d'alcool méthylique sec. On sature alors d'acide chlorhydrique gazeux et sec jusqu'à refus, puis on porte à l'ébullition douce à reflux durant 5 h. La solution est refroidie, l'alcool méthylique est chassé au B.M. et le résidu, jeté sur de l'eau, laisse se séparer un produit brun que l'on extrait à l'éther. Laver à l'eau, deux fois avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% et une nouvelle fois à l'eau; dans les eaux bicarbonatées, on précipite par HCl 0,5 g d'acide crésotinique non combiné. Après dessiccation de la solution étherée sur sulfate de soude et filtration, on chasse l'éther et on distille un produit passant à 148° sous 8 mm. L'huile jaune pâle ainsi obtenue cristallise à la glacière en beaux cristaux incolores de P.F. 27°.

5,1 g d'ester représentent un rendement de 78 % de la théorie et de 85 % si l'on tient compte de l'acide crésotinique récupéré.

## III- Phénylacétoxy-2 méthyl-4 benzoate de méthyle, $C_{17}H_{16}O_4$ et Phényl-3 hydroxy-4 méthyl-7 coumarine, $C_{16}H_{12}O_3$ (III)

La technique employée est identique à celle que nous avons utilisée pour la phényl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 coumarine, mais, dans ce cas, le produit intermédiaire n'a pas été isolé en raison de la faible quantité de matières premières dont nous disposons.

5 g (1 mol.) de l'ester méthylique précédent sont mis en jeu avec 6 g (1,4 mol.) d'acide phénylacétique et 5 g (1,3 mol.) de chlorure de thionyle. La cyclisation s'effectue avec 0,8 g de sodium bien décapé. Après les opérations de purification, on isole un corps P.F. 219-220°. Le point de fusion d'un mélange avec la phényl-3 hydroxy-4 méthyl-7 coumarine obtenue par la méthode au malonate est de 220-221°. Les deux produits ainsi synthétisés par des voies différentes s'avèrent identiques. Les rendements de l'opération sont à nouveau extrêmement mauvais, non seulement en raison d'une surchauffe lors de la cyclisation au sodium (qui a libéré de l'acide crésotinique) - il est très important en effet de maintenir la température du bain métallique entre 160 et 175°C. - mais aussi à cause de la brutalité du processus.

## PHENYL-3 HYDROXY-4 COUMARINE, $C_{15}H_{10}O_3$ (I)

(Méthode d'Anschutz) (essai négatif)

## I - Chlorure d'aspirine, $C_9H_7O_3Cl$

préparé selon Anschütz (4)



## II - Phényl-3 hydroxy-4 coumarine, $C_{15}H_{10}O_3$

36 g (3 mol.) de phénylmalonate d'éthyle sont dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther sec. On ajoute alors 3 g de sodium (2,6 atomes): une réaction vive se poursuit et, après peu de temps, un précipité blanc se dépose sur les parois. On additionne 10 g de chlorure d'aspirine (1 mol.) en solution dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther sec. Un précipité blanc se produit. On continue à chauffer au B.M. pendant 24 h. Le produit blanc est essoré, lavé plusieurs fois à l'éther sec jusqu'à ce que l'éther passe incolore. On le dissout alors dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau à température ordinaire. Il se forme une huile jaunâtre qui se dépose au fond du ballon. On agite avec de l'éther, ce qui rend la couche aqueuse homogène. Après décantation, elle est acidifiée. Une louche se sépare, puis une huile qui se prend en masse. Essorés, les cristaux sont recristallisés dans l'alcool. Coloration violette avec le  $Cl_3Fe$ . Le produit décompose le bicarbonate à froid. P.F. 158° - P.F. mélangé avec l'acide salicylique non abaissé.

## PHENYL-3 HYDROXY-4 BENZO-7,8 COUMARINE, $C_{19}H_{12}O_3$ (XI)

(méthode de Anand et de Boyd-Robertson)

### I - Phénylacétate de 1-naphtyle, $C_{18}H_{14}O_2$

11 g de cet ester (fondant à 53° après recristallisation dans l'alcool et distillation à 226-228° sous 11 mm) sont isolés par action de 8 g (1 mol.) de chlorure de phénacétyle et de 7,4 g (1 mol.) de naphthol-1 - Rendement : 82 %.

### II - (Benzo-3-4 hydroxy-2 phényl)-1.phényl-2 éthanone-1, $C_{18}H_{14}O_2$

1°) Méthode de Fries : après 1h. au B.M. et 1/4 d'h. à 100-110° au bain métallique, le mélange de l'ester précédent (10 g, 1 mol.) et du  $Cl_2Al$  (24,5 g, 5 mol.), on n'obtient que des goudrons qu'il est impossible de traiter.

2°) Méthode de Nencki : 40 g (1 mol.) de naphthol-1 et 48 g (1,1 mol.) d'acide phénylacétique, préalablement desséché sur benzène sont placés dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> à col large avec 20 g de  $Cl_2Zn$  fraîchement fondu et pulvérisé. Le récipient bouché, on agite pour favoriser le mélange des réactifs, puis on porte sous réfrigérant pendant 1 heure au bain métallique à une température comprise entre 150° et 180°. Après refroidissement, on jette sur eau. Une huile se sépare qui se prend rapidement en masse. On lave à l'eau, puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (jusqu'à cessation de louche lorsqu'on acidifie les eaux bicarbonatées par HCl). Poids d'acide récupéré: 5g. Enfin à nouveau à l'eau. Après séjour à l'exsiccateur à vide, 39 g d'un produit brut sont isolés. Par recristallisation dans l'alcool éthylique à 95°, on obtient l'hydroxy-cétone, présentant un point de fusion de 97°C. Le point de fusion du mélange cétone-naphthol est abaissé d'environ 10°. Une deuxième recristallisation dans l'alcool éthylique permet



d'obtenir 22 g d'un produit crème finement cristallisé.  
Rendement 54% .

Dinitro-2-4 phénylhydrazone: elle a été préparée suivant Mouton (69). 0,18 g de dinitro-2-4 phénylhydrazine sont mouillés avec 0,9 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et la pâte ainsi obtenue est diluée dans 3 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95°. Comme le mélange n'est pas homogène, on le tiédit au B.M. jusqu'à homogénéisation. Dans le récipient contenant le réactif fraîchement préparé, on verse une solution de 0,20 g de cétone dans 17 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95°, puis on laisse reposer. Peu à peu, des cristaux orange se séparent. Ils sont insolubles dans l'alcool à 95°, presque insolubles dans l'acide acétique. On les recristallise dans le benzène. P.F. 290° mais dans les eaux-mères se sépare un produit non cristallin de point de fusion 254°. Insoluble dans le benzène, il est recristallisé dans un mélange à parties égales d'alcool à 95° et de chloroforme. P.F. 293°. Cheema et Venkataraman (24) indiquent un P.F. de 252°, mais leur recristallisation n'a pas été suffisante.

### III - (Benzo-3-4 O-carbéthoxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (Méthode de Anand)

1er essai : Dans un erlen de 125 cm<sup>3</sup>, refroidi dans la glace, on verse 30 cm<sup>3</sup> de pyridine et 10 g (1 mol.) de phénylacétyl-2 naphтол-1, à la solution brune ainsi obtenue, on ajoute goutte à goutte au moyen d'une ampoule à brôme 15 cm<sup>3</sup> de chlorocarbonate d'éthyle. Boucher et agiter après chaque addition, puis abandonner une nuit à la glacière. Au bout de ce temps, il apparaît des cristaux. Le mélange est alors versé sur de la glace chlorhydrique; les cristaux bruns qui se séparent sont essorés et séchés. P.F. 96° - mélangés avec quelques cristaux de phényl-acétyl-2 naphтол-1, ces cristaux ne montrent aucun abaissement du point de fusion. La condensation ne s'est donc pas effectuée.

2ème essai : Mêmes quantités, mais sans refroidir la pyridine. Après 24 h. de repos à température ambiante, on traite par la glace et HCl. Le corps brun isolé fond à 96°. Le P.F. mélangé n'est pas abaissé.

3ème essai : on opère cette fois-ci dans un ballon à 3 ouvertures avec un réfrigérant vertical et une ampoule à brôme. Après addition du chlorocarbonate, on porte le mélange à l'ébullition douce pendant 1 heure, puis on décompose la masse réactionnelle comme précédemment. Le corps isolé présente un P.F. de 96°.

4ème essai : Le mélange initial est chauffé 3 h. à l'ébullition à reflux. Néanmoins, après refroidissement et décomposition sur glace, le produit fond à 96° et le point de fusion mélangé avec le phényl-acétyl-2 naphтол-1 reste inchangé.

5ème essai : Dans le dernier essai, nous avons utilisé une technique calquée sur l'action d'un chlorure d'acide sur un phénol. Mélanger 2 g (1 mol.) de phénylacétyl-2 naphтол-1 et 5 g (6 mol.) de



chloro-carbonate d'éthyle sans solvant et porter à l'ébullition; mais on n'observe qu'un faible dégagement d'HCl. La réaction est cependant poursuivie pendant une heure. On laisse donc refroidir, jette sur un mélange glace et eau: un solide brun se sépare. Il est extrait avec la quantité juste suffisante de benzène: les solutions benzéniques, lavées à l'eau, séchées sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et filtrées sont évaporées: le résidu, une huile brune, se sépare en cristaux. Essorés sur papier, puis recristallisés dans l'alcool, ils présentent un P.F. de  $97^\circ$ . Un mélange avec le produit de départ ne donne lieu à aucune dépression du point de fusion.

#### IV - Phényl-3 hydroxy-4 benzo-7-8 coumarine, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (XI)

(méthode de Boyd-Robertson)

rond

Dans un ballon à fond de 125 cm<sup>3</sup>, placer 50 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre et 2 g (4 at.) de Na bien décapé. Fixer sous réfrigérant et chauffer jusqu'à commencement d'ébullition du solvant; arrêter alors le chauffage, boucher hermétiquement et, après avoir entouré le récipient de chiffons, agiter vigoureusement pour obtenir une fine division du métal. Laisser refroidir, décantier le xylène, puis rincer deux fois avec un peu de carbonate d'éthyle préalablement étêté ( $124-126^\circ$ ). Après enlèvement du solvant, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle, puis peu à peu 3 g (1 mol.) de phénylacétyl-2 naphthol-1. Une réaction assez vive se manifeste. Au contact du sodium pulvérisé et de la cétone hydroxylée, on note l'apparition de bulles d'hydrogène; en même temps la température du mélange réactionnel s'élève sensiblement (durée de l'addition: 15 minutes environ). On abandonne une nuit au repos. Le lendemain, porter 15 minutes au bain de vapeur à ébullition douce. La masse réactionnelle qui avait fortement bruni mais qui restait encore liquide, s'épaissit considérablement et, après refroidissement, se prend en un magma semi-solide. On ajoute alors du méthanol sec par petites portions pour détruire l'excès de sodium, jusqu'à ce que une nouvelle addition ne produise plus d'échauffement sensible du milieu. Dans le ballon refroidi, on verse de l'éther et de l'eau de façon à avoir une séparation en deux couches, puis on transvase dans une ampoule à décantier. Par agitation, tout passe en solution. Après séparation, la phase étherée, fortement colorée, contient les goudrons, les impuretés et les corps de départ qui n'ont pas réagi; la phase aqueuse, jaune clair, qui a dissous le sel de sodium de la coumarine, est séparée et filtrée. On chasse les traces d'éther sous un violent courant d'air, puis on acidifie à HCl: il précipite un produit faiblement jaune, qu'on essore et sèche à l'étuve. On obtient ainsi 2,1 g. de produit brut ayant un P.F. de  $258^\circ$ . Après une recristallisation dans le glycol, il fond à  $262^\circ$ . Mélangé à des cristaux de phényl-3 hydroxy-4 benzo-7.8 coumarine, préparés par action du naphthol-1 sur le phényl malonate d'éthyle, son point de fusion ne varie pas. Rendement de l'opération: 65 % calculé à partir du phénylacétyl-2 naphthol-1.



PHENYL-3 HYDROXY-4 METHYL-6 COUMARINE  $C_{16}H_{12}O_3$  (II)

(Méthode de Boyd-Robertson)

I - (Hydroxy-2 méthyl-4 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  $C_{15}H_{14}O_2$

(Méthode de Nencki)

Une molécule de p-crésol (9 g) est mélangée intimement avec 9 g. de chlorure de zinc ; cette poudre est alors versée dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> contenant 6 g. (0,5 mol.) d'acide phénylacétique, qu'on place sous un réfrigérant ascendant. On porte le tout à 140°-150° pendant 15 minutes au moyen d'un bain métallique. La masse sirupeuse est alors jetée sur eau et les cristaux formés sont essorés, lavés plusieurs fois à l'eau, jusqu'à fin d'acidité des eaux de lavage. Dissoudre dans l'éther, laver avec une solution saturée de bicarbonate de sodium; puis à l'eau, sécher, et chasser le solvant. Les cristaux obtenus par refroidissement sont recristallisés dans l'alcool P.F.: 63°.

La dinitro-2.4 phénylhydrazone, recristallisée dans l'acide acétique, fond à 223°.

Cette substance donne une coloration violette avec une solution aqueuse de chlorure ferrique. Elle est insoluble dans le bicarbonate de sodium à 5 % aqueux.

II - Cyclisation

(Méthode de Boyd-Robertson)

P.F. après recristallisation : 198° - P.F. mélangé inchangé

Analyse : C % calc. 76,13 tr. 76,07 H % calc. 4,76 tr. 4,81

L'acétate, qui se présente en cristaux blancs, fond à 170°. Son point de fusion ne varie pas par mélange avec un échantillon préparé par la méthode au malonate.

Analyse : C % calc. 73,46 tr. 72,97 H % calc. 4,76 Tr. 4,71.

PHENYL-3 HYDROXY-4 METHOXY-7 COUMARINE,  $C_{16}H_{12}O_4$  (VI)

(Méthode de Boyd-Robertson)

I - (Hydroxy-2 méthoxy-4 phényl)-1. phényl-2 éthanone-1,  $C_{15}H_{14}O_3$

(Méthode de Hoesch)

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> à col large, on mélange 6,2 g. (1 mol.) de monométhyl résorcine et 6 g. (1 mol.) de cyanure de benzyle: l'homogénéisation est totale dès la température ordinaire. A cette solution, 25 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre sont additionnés puis 2 g. de chlorure de zinc



finement pulvérisé anhydre . On sature alors d'acide chlorhydrique gazeux et sec et peu à peu le  $\text{Cl}_2\text{Zn}$  se solubilise (durée de passage d' $\text{HCl}$ : 2 heures 30). On abandonne plusieurs nuits à la glacière. Il s'est alors séparé une huile jaune, que l'on décante et qu'on lave plusieurs fois avec de petites quantités d'éther sec . Cette huile est alors soumise à une ébullition d'une heure à reflux avec 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée . Par refroidissement, l'huile qui a pris une couleur plus foncée , se prend en une masse orange . On essore le précipité encore huileux : 2 g. de cristaux jaune chamois sont isolés . L'huile qui reste est reprise à l'éther , les solutions étherées sont décantées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de soude sec, filtrées et évaporées. Le résidu, distillé sous 10 mm, donne 3 g. d'une fraction 130°-160° qui cristallise par refroidissement (P.F.: 79°) et 2 g. de résidu . Le rendement de l'opération est de 41% de la théorie.

## II - Cyclisation

Par la méthode de Boyd-Robertson, on obtient 1,5 g. de coumarine à partir de 2 g. de la cétone précédente. On recristallise dans le benzène P.F.: 206°. Le mélange avec la méthode au malonate fond à la même température (rendement : 68 %).

L'acétate , qui ne précipite qu'au bout de plusieurs jours de contact de la coumarine (0,1 g.) avec l'anhydride acétique (1 cm<sup>3</sup>) et la quantité juste suffisante de pyridine, fond à 168°. Le mélange présente également un P.F. de 168°.

### PHENYL-3 DIHYDROXY-4.7 COUMARINE, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (IX)

Obtenue par déméthoxylation de la coumarine précédente comparativement à un échantillon de méthoxy-7 hydroxy-4 phényl-3 coumarine préparé par la méthode au malonate.

On place la coumarine (1 g.) dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, on verse un mélange d'acide (10 cm<sup>3</sup>) et d'anhydride acétique (10 cm<sup>3</sup>) puis 20 cm<sup>3</sup> d'acide iodhydrique . L'ensemble est porté à ébullition douce et maintenu ainsi pendant 20 à 25 minutes . Refroidir , ajouter de l'eau. La solution qui a bruni très fortement laisse séparer des cristaux bruns qui, isolés et recristallisés dans l'alcool méthylique et  $\text{CHCl}_3$ , fondent à 276° pour la méthode de Robertson et à 270° pour celle au malonate . Le P.F. mélangé est intermédiaire entre les 2 précédents. Mais cette preuve n'est pas certaine.

### PHENYL-3 HYDROXY-4 DIÉTIL-6.8 COUMARINE, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (XVI)

(Méthode de Boyd-Robertson)

#### I - Chlorure de l'acide phénylacétique, $\text{C}_8\text{H}_7\text{OCl}$

Préparé à partir du trichlorure de phosphore suivant la



technique de Fourneau et Nicolitch (32) .

II - Phénylacétate de m-xylol-1.2.4,  $C_{16}H_{16}O_2$

(Méthode de Fries)

48 g. (1,1 mol.) du chlorure précédent et 30 g. (1 molécule) de xylol-1.2.4 (Eb.<sub>12</sub> : 100°-103°) sont mélangés dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> surmonté d'un réfrigérant ascendant et portés 15 minutes au bain métallique à 150°. La réaction très vive se poursuit d'elle-même; on la complète par un chauffage de 5 minutes à 300°. Après refroidissement, jeter sur glace, dissoudre dans le benzène l'huile qui se sépare, décantier, laver la couche benzénique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sécher au sulfate de sodium, filtrer et chasser le benzène. On recueille par distillation 54 g. d'une fraction passant entre 191° et 193° sous 20 mm. Rendement 92 %.

1 goutte de cette huile jaune, mélangée à l'eau, avec une goutte d'une solution de  $Cl_3Fe$  ne donne aucune coloration, alors que dans les mêmes conditions, 1 goutte de xylol-1.2.4 donne une coloration bleu-clair. Cette huile est insoluble dans l'eau, insoluble dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, et dans la soude diluée. Elle présente de plus une réaction négative à la dinitro-2.4 phénylhydrazine.

III - (Diméthyl-3,5 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1

$C_{16}H_{16}O_2$

On porte une heure au bain-marie bouillant 25 g. (1 mol.) de l'ester précédent avec 25 g. (1,8 mol.) de  $Cl_3Al$ , placés dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant ascendant. Le mélange noircit, et se boursoufle. On chauffe alors une heure au bain métallique à 120°. Après refroidissement, la masse est pulvérisée et la poudre jaune est versée sur un mélange glace plus HCl. On extrait à l'éther; la couche étherée est lavée avec une solution de soude à 5 % aqueuse (pas de dérivé para par acidification), puis à l'eau, et séchée sur sulfate de soude sec. Chasser l'éther, distiller. On obtient 1 g. d'une fraction passant entre 120° et 125° sous 20 mm, d'odeur phénolique, donnant une coloration bleue au chlorure ferrique (xylol-1.2.4 régénéré) et 14 g. d'une fraction passant à 201°-205° sous 10 mm. Rendement : 56 %.

C'est une huile jaune, insoluble dans le bicarbonate, insoluble dans la soude. Elle donne avec la dinitro-2.4 phénylhydrazone selon la technique de Mouton un précipité immédiat, d'un bel orangé, qui est essoré et lavé à l'alcool froid. Recristallisée dans l'acide acétique, cette dinitro-2.4 phénylhydrazone donne de belles paillettes orangées. F.253°.

IV - Cyclisation - Méthode de Boyd-Robertson)

Même technique que celle décrite précédemment. Rendement: 91 %



cristaux blancs à partir de l'alcool éthylique absolu, fondant à 212°. P.F. mélangé avec ceux de la méthode au malonate : non abaissé.

Dérivé acétylé P.F : 148° (depuis l'alcool) P.F. mélangé : identique.

PHENYL-3-HYDROXY-4-DIMETHYL-7.8 COUMARINE ,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XV)

(Méthode de Boyd-Robertson)

I - Phényl acétate d'o.xylyle-1.2.3,  $C_{16}H_{16}O_2$

(Méthode de Fries)

15 g. de xylol-1.2.3 (P.F.75°) (1 mol.) et 21 g. (1,1 mol.) de chlorure de l'acide phénylacétique donnent 24 g. d'une fraction distillant à 189°-191° sous 8 mm. Cette huile cristallise en aiguilles blanches après séjour à la glacière (PF:35°) - Rendement : 80 %.

II - (Diméthyl-3.4 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  $C_{16}H_{16}O_2$

A partir de 25 g. d'ester (1 mol.) et de 25 g. de  $Cl_3Al$  (1,8 mol.) dans les mêmes conditions. On obtient un solide, fondant à 104° (alcool). Poids: 14 g. Rdt: 56%. Dinitro-2.4 phénylhydrazone : cristaux rouge sang P.F. 244°

III - Cyclisation (Méthode de Boyd-Robertson)

P.F. du composé obtenu : 231° (alcool) P.F. mélangé, non abaissé Rdt : 90 %. Le dérivé acétylé fond à 187°. P.F. mélangé : non abaissé.

PHENYL-3-HYDROXY-4-DIMETHYL-5.7 COUMARINE ,  $C_{17}H_{14}O_3$  (XIII)

(Méthode de Boyd-Robertson)

I - Phénylacétate de xylyle-1.3.5,  $C_{16}H_{16}O_2$

(Méthode de Fries)

On obtient 19 g. de cet ester (Eb<sub>8</sub>: 188°-190°) en partant de 14 g de chlorure (1,1 mol.) et de 10 g (1 mol.) de xylol 1.3.5. Rendement : 95 %

II - (Diméthyl-4.6 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  $C_{16}H_{16}O_2$

Le mélange de 14 g. d'ester (1 mol.) et de 14 g de  $Cl_3Al$  (1,8 mol.) réagit dès la température ordinaire. On ne chauffe qu'une 1/2 heure au B.M. sans porter au bain métallique. Cependant, on obtient une grosse quantité de goudrons. La cétone passe à 220°-225°/20 mm. (Poids: 1,5 g. Rdt 10 %). Dinitro-2.4.phényl hydrazone, recristallisée dans l'acide acétique : P.F. 217°.



### III - Cyclisation ( Méthode de Boyd-Robertson)

P.F.: 211° P.F. mélangé : non abaissé . Dérivé acétylé P.F.: 181°  
(CH<sub>3</sub>COOH) P.F. mélangé : non abaissé. Rendement de cyclisation: 93 %.

PHENYL-3 HYDROXY-4 DIETHYL-5.8 COUMARINE, C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

(Méthode de Boyd-Robertson)

essai négatif.

I - Phénylacétate de p.xylyle, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

(Méthode de Fries)

1 mol. de chlorure de phénacétyle (37 g.) et 1 mol. de xylol 1.2.5 (29 g.) sont portés au bain métallique pendant 10'. L'ester distille à 203-205° sous 13 mm et cristallise dans le ballon . Poids isolé : 47 g. On le recristallise dans l'alcool aqueux à 40 %. P.F.: 63°. Rendement : 82,5 %.

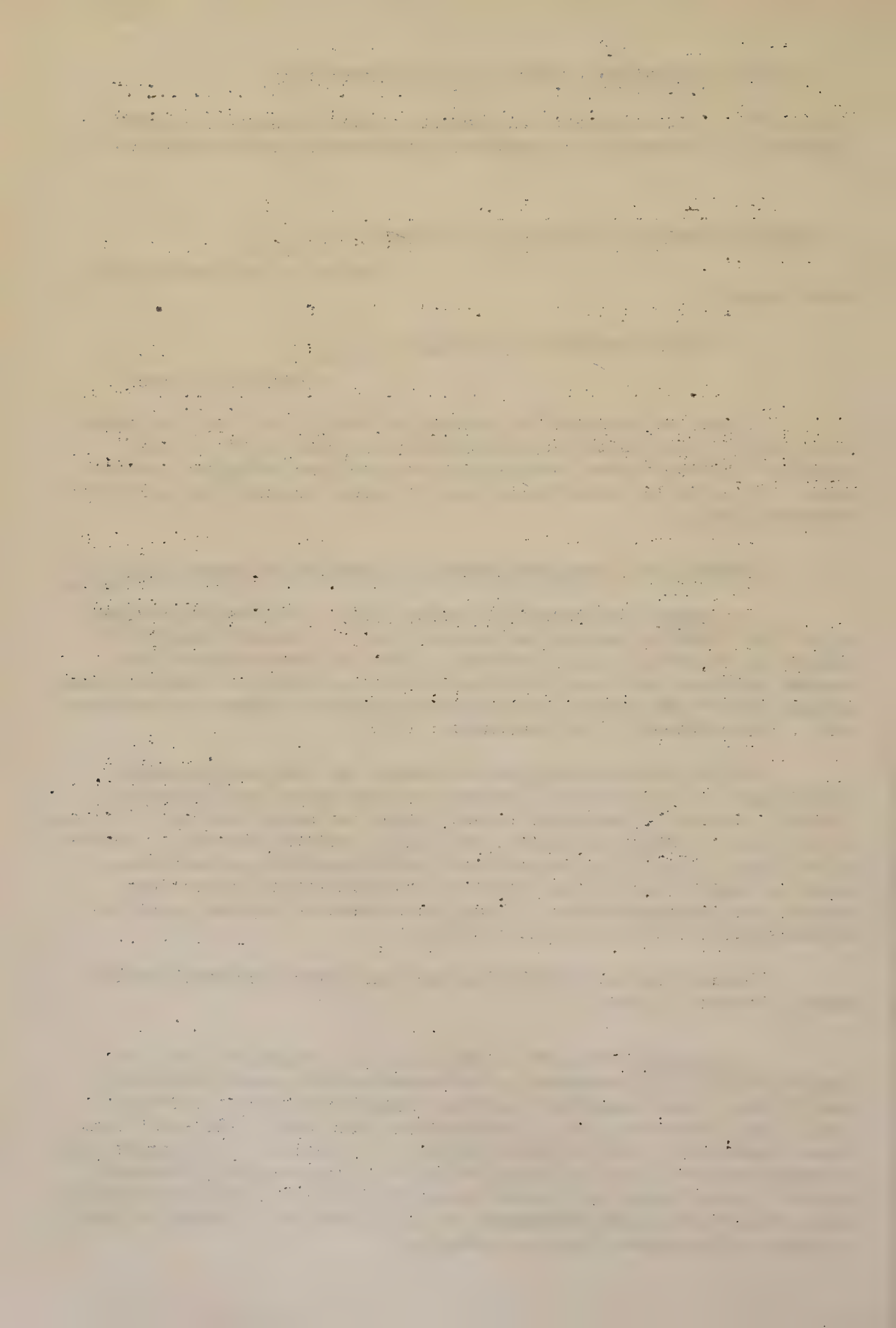
II - (Diméthyl-3.5 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

1er essai- Des quantités égales (25 g.) de l'ester précédent et de Cl<sub>3</sub>Al dans le rapport moléculaire de 1 à 1,8 sont chauffés 15 minutes au bain-marie puis 5 minutes à 180°. Le résidu depuis les couches étherées est fractionné sous 15 mm. On isole une fraction jaune passant à 230° qui cristallise en partie mais ces cristaux se redissolvent . Poids obtenu : 3 g. Rendement : 12 %.

Les solutions alcalines de lavage, une fois neutralisées précipitent un corps brun qui cristallise peu après. On l'extrait à l'éther , lave au bicarbonate (mince louche par acidification), à l'eau, et on sèche sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhydre . Une fois le solvant chassé, le résidu cristallise . Mais il est encore souillé d'impuretés goudronneuses. Aussi le traite-t-on à l'eau distillée bouillante (10 litres) qui extrait une p-hydroxycétone (5,5 g.) sous forme de légères aiguilles soyeuses P.F.: 122° (Rendement : 22 %).

La dinitro-2.4 phénylhydrazone fond après recristallisation dans le benzène à 222°.

2ème essai - On part de 20 g. des deux réactifs, mais les conditions sont les suivantes : 25 minutes au bain marie bouillant. Dans l'éther , on recueille 5 g. d'une fraction passant à 220°-225° sous 25 mm. Rendement : 25 %. Redistillée, elle bout à 210°-212° sous 16 mm (Recueilli : 3,8 g.) Après séjour à la glacière, il apparait des cristaux. PF: 60° (Ether de pétrole- Eb. 55°). Dinitrophénylhydrazone: PF: 257° après lavage à l'alcool froid. Le PF mélangé avec un échantillon de dinitro-2.4 phénylhydrazone de la (diméthyl-3.5 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1 n'est pas abaissé.



Des eaux de lavage alcalines, beaucoup plus claires, précipite . par acidification une huile qui se prend peu après en une masse blanche (Poids: 12 g. rendement : 60 %) PF: 121° après recristallisation dans le benzène; PF mélangé non abaissé avec la p-hydroxy-cétone précédemment obtenue.

### III- Cyclisation - (Méthode de Boyd-Robertson)

1er essai - Dans les conditions ordinaires, à partir de 5,7 g. de l'orthoxycétone on retire 3 g. d'un produit qui, recristallisé dans l'alcool, fond à 211°. PF. mélangé avec un échantillon de phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5.8 coumarine; abaissé à 200°. PF mélangé avec un échantillon de phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-6.8 coumarine préparé par voie malonique, non abaissé. Le dérivé acétylé fond à 147°. PF mélangé avec l'acétate de la diméthyl-6.8 coumarine : non abaissé. PF mélangé avec l'acétate de la diméthyl-5.8 coumarine : abaissé de 20°.

2ème essai - Le corps isolé fond à 211°; son dérivé acétylé fond à 148°. Les PF des mélanges avec la diméthyl-6.8 coumarine ne subissent pas de dépression, alors qu'on observe une chute de 10 à 15° lorsqu'on mêle les dérivés avec la diméthyl-5.8 coumarine.

#### PHENYL-3 HYDROXY-4 DIMETHYL-6.7 COUMARINE, C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>

(Méthode de Boyd-Robertson)

#### I - Phényl-acétate d'o-xylyle-1.3.4, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

(Méthode de Fries)

Placer 15 g. (1 mol.) de xylénol-1.3.4 fondant à 65° avec 21 g. (1,1 mol.) de chlorure de l'acide phénylacétique. Poursuivre la réaction comme précédemment. La rectification donne 1g. d'un liquide passant à 115° sous 15 mm (xylol récupéré, comme le prouve son comportement avec le Cl<sub>3</sub>Fe en solution diluée) et 26 g. d'une fraction passant entre 196° et 198° sous 9 mm. Le liquide, placé à la glacière, se prend en une masse composée de belles aiguilles blanches fondant à 52°. Rendement : 87 %.

#### II - (Diméthyl-4.5 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

On traite une heure au bain-marie, puis une heure au bain métallique à 130° un mélange intime de 25 g. (1 mol.) du phényl acétate précédent et de 25 g. (1,8 mol.) de Cl<sub>3</sub>Al. Les traitements usuels sont appliqués mais après avoir chassé l'éther, le liquide brun rouge restant cristallise par refroidissement. Séparé et séché, il pèse 17 g. (Rendement : 68 %). On le recristallise dans l'alcool d'où il précipite sous forme de cristaux légèrement jaunes, ayant un PF de 68°. La dinitro-2.4 phénylhydrazone, jaune orangé, précipite immédiatement. Elle est lavée à l'alcool froid. Des essais de cristallisation dans l'alcool, l'alcool-acétone, le chloroforme, l'alcool-chloroforme échouent. Ce



n'est que dans le benzène que l'on isole de très belles paillettes orangées. P.F.: 261°.

### III - Cyclisation (Méthode de Boyd-Robertson)

6 g. (1 mol.) de l'ortho-hydroxycétone précédente sont ajoutés peu à peu à une suspension de 5 g. (10 atomes) de sodium pulvérulent dans 100 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle. Après réaction et traitement, 6,2 g. de coumarine sèche et brute sont isolés. (Rendement: 93 %). Le produit brut est recristallisé dans l'alcool. P.F.: 210° au lieu de 227° du composé obtenu par condensation du xylénol-1.3.4 et du phényl-malonate d'éthyle. Mais après 3 recristallisations successives à la limite, le point de fusion n'a pas varié, ni même lorsqu'on s'adresse à un autre solvant, ici, la tétraline. Enfin, l'acétylation menée dans les mêmes conditions qu'avec le produit de condensation malonique (0,3 g de coumarine, 3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, 1,5 cm<sup>3</sup> de pyridine), présente des différences appréciables. La dissolution est immédiate, mais ici, une minute après l'addition des réactifs apparaissent déjà les premiers cristaux. (La période de latence pour l'autre composé avait été de 24 heures). Ces cristaux en suspension dans le liquide sont chauffés; tout se redissout, et, par refroidissement, ils précipitent à nouveau. PF brut: 217°. Après recristallisation dans l'acide acétique PF: 215°. Le PF mélangé du dérivé acétylé obtenu et du produit de départ est abaissé de 20°. Le PF mélangé du même dérivé avec le dérivé acétylé de la condensation malonique est abaissé d'une quarantaine de degrés. Enfin, un mélange de ce dérivé acétylé et de phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-5.6 coumarine obtenue par voie malonique fond 20° plus bas, ce sont donc deux corps différents.

Spectre U.V. de la coumarine-2 maxima: 285 mμ et 317 mμ.

PHENYL-3-HYDROXY-4-BENZO-5.6-COUMARINE, C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

(Méthode de Robertson)

I - (Benzo-5.6 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

- Méthode de Gattermann - Voir (23)

- Méthode de Fries

I - Phényl-acétate de naphthyle-2, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Cet ester s'obtient avec 87% de rendement en partant de 1 molécule de naphthol-2 (20 g.) et de 1 molécule de chlorure de phényl-acétyle (21 g.) Il cristallise dès qu'on chasse le solvant. Après une recristallisation dans l'éther de pétrole (Eb.: 55°), il fond à 85°.

II - Hydroxy-cétone, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

La transposition de Fries effectuée ici avec 5 g. (1 mol.) de



l'ester et 5 g. (2 mol.) de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  a duré 10 minutes au bain-marie à  $80^\circ$ . Le solide brun visqueux, qui précipite par décomposition du complexe, est essoré et séché. Poids: 2,3 g. On la recristallise 2 fois dans l'acide acétique aqueux à 50 %. Son PF s'élève à  $95^\circ$ - $96^\circ$  puis à  $97^\circ$ - $98^\circ$ . Il se présente sous forme de cristaux jaunes; dans l'éther, on récupère 1,5 g. du corps de départ et dans la soude un peu de naphthol. Le rendement de l'opération s'élève ainsi à 46 % de la théorie et, en tenant compte du corps qui n'a pas réagi, à 66 %.

### III - Cyclisation (Méthode de Boyd-Robertson)

L'opération met en jeu 2 g. de Na pulvérulent, 50 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle et 3 g (1 mol.) de phénylacétyl-1 naphthol-2. Lors de la neutralisation de la phase aqueuse alcaline, aucun précipité n'apparaît. Seuls quelques flocons se déposent depuis la solution trouble lorsqu'on l'abandonne une nuit à la glacière. Après séparation et séchage à l'étuve, 0,8 g. de coumarine est isolé. La recristallisation dans l'alcool absolu donne un produit blanc crème fondant à  $204^\circ$ . Le PF. mélangé de ce composé et de la benzo-6.7 coumarine est abaissé jusqu'à  $180^\circ$ , mettant ainsi en évidence leur non identité. Ce sont deux isomères. Le rendement de la cyclisation est de 25 %.

#### METHYL-3-HYDROXY-4-BENZO-5.6-COUMARINE, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$

(Méthode de Boyd-Robertson)

#### I - Propionate de naphthyle-2, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$

(Méthode de Fries)

Il s'obtient d'une façon très simple par chauffage au bain métallique d'une molécule de chlorure de propionyle (26 g.) et d'une molécule de naphthol-2 (40 g.) jusqu'à fin de dégagement d'HCl. Une fois les opérations de lavage terminées, on distille 46 g. d'une fraction passant entre  $169^\circ$  et  $174^\circ$  sous 11 mm, qui cristallise dans le ballon récepteur. L'ester, après recristallisation dans l'éther de pétrole, fond à  $57^\circ$ . Rendement : 82 %.

#### II - (Benzo-5.6 hydroxy-2 phényl)-1 propanone-1, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$

On mélange soigneusement 10 g. (1 mol.) du propionate précèdent avec 10 g. (1,7 mol.) de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  et l'on porte à  $80^\circ$  au bain-marie pendant 45 minutes. La masse spongieuse orange qui durcit par refroidissement est décomposée par HCl. Il précipite un produit rose sale qu'on dissout dans l'éther. On lave avec une solution de Na OH à 10 % la couche étherée ainsi obtenue, puis à l'eau. On sèche et on distille le solvant. 2 g. du produit de départ sont récupérés (la réaction semblerait incomplète). La couche alcaline est traitée à l'ébullition par un peu de noir animal et filtrée. De la solution orange refroidie, se séparent de fines paillettes jaunes, très diffici-



les à essorer . Cette précipitation continue pendant 8 jours . Les cristaux , une fois secs, présentent une semi fusion vers 200°, puis carbonisent sans fondre vers 280°. C'est le dérivé sodé de l'hydroxy-cétone. Ils sont solubles dans l'eau, mais la solution est louche. Elle est filtrée puis acidifiée. Un précipité blanc se sépare, d'un PF brut de 79°. Après recristallisation dans l'éther de pétrole (Eb.55°), le point de fusion s'élève à 80°. Poids recueilli: 3,6 g.; rendement 45%, en tenant compte de la récupération .

La couche alcaline, qui ne laisse plus déposer de cristaux, est à son tour neutralisée . Un précipité rouge brique apparaît. PF brut 100°. Par recristallisation dans l'eau, on fait monter le PF à 122°- PF mélangé avec le naphthol-2 non abaissé. Récupéré : 1,2 g.

### III - Cyclisation (Méthode de Boyd-Robertson)

Elle porte sur 3 g. de la cétone précédente (1 mol.), 2 g. de Na (5,7 atomes) et 50 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle . Après 14 heures de contact , on n'a qu'un liquide noir. On doit encore chauffer 30 minutes au reflux pour que le mélange se prenne en une masse semi solide noire. Après les traitements usuels de la couche aqueuse acidifiée, on essore très difficilement un précipité orange qui semble souillé d'impuretés. Poids brut et sec : 1,7 g. On traite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium à l'ébullition . Les goudrons se séparent. Refroidir, extraire à l'éther , filtrer, acidifier. Un composé crème précipite, PF : 245°-250°. Recristallisation dans l'alcool aqueux à 50 % PF : 252°-253°. Rendement : 30% . PF mélangé avec XXXI, abaissé de 20° .

### PHENYL-3 HYDROXY-4 COUMARINE, C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (I )

(Méthode de Boyd-Robertson)

#### I - Phénylacétate de phényle, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

(Méthode de Fries)

Par action d'une molécule de phénol (10 g.) et d'une molécule de chlorure de phénacétyle (16 g.); il distille à 169-171° sous 9 mm. Poids recueilli: 19 g. Rendement: 84% - PF: 50°

#### II - (o.hydroxy-phényl)-1 phényl-2 éthanone-1, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

1,8 mol. de Cl<sub>3</sub>Al (18 g.) et 1 molécule (18 g.) d'ester sont traités un quart d'heure au bain-marie puis 10 minutes à 130°. Corps difficilement distillable passant sans palier défini. Dinitro-2.4 phényl hydrazone - PF: 219° à partir de l'acide acétique.

### III - Cyclisation (Méthode de Boyd- Robertson)

Le distillat impur (3 g.) est traité tel quel avec 2 g. de Na et 50 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle . Le corps isolé est recristallisé deux



fois dans l'éthanol à 95°. PF : 235°. PF mélangé non abaissé. L'acétate fond à 183° après recristallisation dans l'acide acétique; PF mélangé non abaissé.

PHENYL-3-HYDROXY-4-DICHLORO-6.8 COUMARINE,  $C_{15}H_8O_3Cl_2$  (essai négatif)

I - Phénylacétate de dichloro-2.4 phénol,  $C_{14}H_{10}O_2Cl_2$

(Méthode de Fries)

10 minutes de chauffage à 130° et 1 minute à 250° de 12 g. de dichlorophénol (1 mol.) et de 14 g. de chlorure de l'acide phényl acétique (1,2 mol.) donnent 17 g. d'un liquide jaune clair (Eb<sub>12</sub> : 198°-201°) soit un rendement de 82 %. Il cristallise par refroidissement PF : 47°.

II - (Dichloro-3.5 hydroxy-2 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1  
 $C_{14}H_{10}O_2Cl_2$

1er essai - 5 minutes de chauffage à 140° de 17 g. (1 mol.) du phénylacétate et de 17 g. de  $Cl_3Al$  (2 mol.) ne donnent qu'un produit goudronneux. La couche étherée, épuisée avec une solution alcaline à 5 % permet de récupérer par acidification 7 g. de dichlorophénol.

2ème essai - 30 minutes de chauffage au bain-marie : carbonisation complète.

PHENYL-3-DIHYDROXY-4.7 COUMARINE,  $C_{15}H_{10}O_4$  (IX) - (Essais négatifs)

I - Méthode de BOYD-ROBERTSON

- Phénylacétate de résorcinol,  $C_{14}H_{12}O_3$

(méthode de Fries)

1er essai : 10 g. de chlorure de phénylacétyle (1 mol.) et 7 g. de résorcine (1 mol.) traités dans les conditions ordinaires donnent par rectification sous 10 mm :

- une fraction 218°-220° (5 g.), liquide jaune clair, extrêmement visqueux qui cristallise peu à peu à la glacière.

- une fraction 220°-275° (6,5 g) de laquelle se séparent, après une nuit de repos, quelques cristaux. Poids sec: 3 g.

La première fraction, recristallisée dans l'alcool, fond à 57°. La deuxième, plus impure, fond à 55°. Rendement: 60 %.

2ème essai : On travaille sur les mêmes quantités, mais on opère avec 37,5 g (30 cm<sup>3</sup>) de nitrobenzène. Chauffer doucement pour amener à dissolution totale. Le liquide prend une coloration rouge violette tandis que l'acide chlorhydrique se dégage vivement et que la température s'élève jusqu'à 80°. Après refroidissement, on jette

Handwritten text at the top of the page, possibly a header or title.

Handwritten text in the upper middle section of the page.

Handwritten text in the middle section of the page.

Handwritten text in the lower middle section of the page.

Handwritten text in the lower section of the page.

Handwritten text in the lower section of the page.

Handwritten text in the lower section of the page.

Handwritten text in the lower section of the page.

Handwritten text in the lower section of the page.

Handwritten text at the bottom of the page, possibly a footer or signature.

sur glace, lave à l'eau, au bicarbonate de Na à 5 % aqueux, à l'eau, sèche sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhydre, chasse le solvant et distille le résidu. Le fractionnement est plus aisé et le palier, plus net, s'établit à  $220^\circ\text{--}225^\circ$  sous 12 mm. Poids recueilli : 8 g. Rendement : 60 %.

-(Dihydroxy-2.4 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$

Carbonisation après une heure au B.M. bouillant de 10 g. (1 mol.) et 10 g. de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  (1,8 mol.).

## II - Méthode de SONN

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> à trois tubulures équipé avec un réfrigérant, une boule à brome et un tube effilé pénétrant jusqu'au fond du récipient, on place 2,2 g. (1,1 mol.) de résorcine et 2 g. (0,8 mol.) de  $\text{Cl}_2\text{Zn}$  sec et pulvérisé. Par l'ampoule, on fait arriver 3,5 g. (1 mol.) de phénylcyanacétate d'éthyle en solution dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, tandis qu'un vif courant d'HCl sec est envoyé par le tube effilé. Tout passe en solution. Après la fin d'addition d'HCl, la solution devient orangée et une huile jaune se sépare, tandis que la couche étherée est presque incolore. On abandonne une nuit à la glacière. L'huile jaune est alors décantée, difficilement d'ailleurs, et agitée vivement avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau; elle devient jaune sale, puis se prend en une masse rose sale qu'on essore: c'est la cétimine (poids: 1 g.) Elle est traitée par 50 cm<sup>3</sup> d' $\text{SO}_4\text{H}_2$  à 50 %. Carbonisation - Aucun produit n'a été retiré.

METHYL-3 DIHYDROXY-4.7 COUMARINE,  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$  (Méthode de Boyd-Robertson)  
 (essai négatif)

I - (Dihydroxy-2.4 phényl)-1 propanone-1,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$   
 (Méthode de Nencki)

Faire dissoudre 36 g. de chlorure de zinc fraîchement fondu et pulvérisé dans 36 g. d'acide propionique (3 mol.) en chauffant sous réfrigérant au bain métallique jusqu'au début d'ébullition. La solution rouge brun foncé est alors refroidie. On y verse 18 g. de résorcine (1 mol.) et on porte la température du bain à  $170^\circ\text{--}180^\circ$ : le liquide vire au rouge orangé. Après 15 minutes, on jette sur eau; une huile rouge se dépose et elle se prend en une masse cristallisée. Séparer les deux phases.

Dans la couche aqueuse, on observe de fines aiguilles mêlées à un solide rouge de PF :  $80^\circ$  (Fraction 1).

L'huile est extraite à l'éther: tout se dissout. Par lavage à l'eau de cette couche étherée, des goudrons rouges précipitent. On les sépare et on continue à laver jusqu'à cessation de précipité. (Ces goudrons constituent la fraction 2). La phase étherée est enfin lavée 3 fois au bicarbonate, à nouveau à l'eau, séchée, et évaporée.



Le résidu distille à 185°-187° sous 11 mm. Poids: 10 g. (I).

La fraction 1, isolée de la phase aqueuse est extraite par l'eau à ébullition, filtrée puis refroidie : on sépare une fraction blanche non souillée fondant à 97° puis une autre fraction plus colorée, F: 95° (II)

A son tour, la fraction 2 est traitée à l'eau : des aiguilles rouges impures précipitent . Après une deuxième recristallisation, ces aiguilles abandonnent leurs impuretés (III). Poids total des fractions 1 et 2 retraitées: 4,5 g. Dans les eaux-mères , on en isole encore 1 g. PF: 96° . La couche aqueuse initiale est évaporée : le résidu, une huile jaune , donne par distillation 1g. passant à 185°-186° sous 11 mm qui cristallise dans le ballon (IV) et 34 g. de résidu .

On rassemble les cristaux I,II, III, IV (Poids total: 16,5 g. Rendement : 61 %) et on rectifie à nouveau sous vide. Poids recueilli 13 g.

## II - Cyclisation ( Méthode de Boyd-Robertson)

3 g. (1 mol.) d'hydroxycétone précédente sont traités avec 1g. de Na pulvérulent (2,4 at.) dans 25 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle. Mais après une nuit , aucune combinaison n'a eu lieu, même après ébullition douce de 15 minutes . On extrait néanmoins. La couche aqueuse est extrêmement noire ; dans la couche étherée rien ne passe. Par neutralisation, on n'obtient qu'une huile noire . Après repos, cette huile laisse déposer des cristaux blancs. Isolés, essorés sur papier, ils fondent à 70° On essaie de les dissoudre dans le bicarbonate de Na en solution saturée à l'ébullition; après refroidissement et extraction à l'éther où rien ne passe, on décante et on acidifie . Un louche apparaît . Les cristaux isolés fondent à 96° . Le PF mélangé avec le corps de départ n'est pas abaissé.

## METHYL-3 HYDROXY-4 COUMARINE , C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (XXIII)

(Méthode de Boyd-Robertson)

A partir de 75 g. d'orthoxypropiophénone , 500 cm<sup>3</sup> de carbonate d'éthyle et 25 g. de Na en poudre , on obtient 60 g. de cette coumarine (Rendement : 72 %). Recristallisation dans l'alcool absolu PF : 231° (43) PF mélangé non abaissé .



### CHAPITRE III - PARTIE BIOLOGIQUE

#### 1ère Partie : ESSAI SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

Les recherches entreprises au laboratoire s'inscrivent, avons-nous dit, dans le cadre d'une étude générale sur le rapport existant entre l'activité antivitaminique K et la structure chimique. Nous voudrions marquer ici de façon plus apparente les détails de ces recherches.

#### Idées directrices .

On sait que le dicoumarol produit souvent, lors de son emploi en clinique, des accidents caractérisés par des hémorragies. En vue de pallier ces inconvénients , on a été amené à chercher des composés présentant une action hémorragique du même ordre , mais qui permettent d'éviter les risques précédemment cités . De nombreux travaux ont eu pour but la synthèse de composés qui se rattachent de près ou de loin , au squelette fondamental du dicoumarol.

Pour guider ces recherches , plusieurs courants d'opinion se sont fait jour , à côté d'essais présentant un caractère plus empirique. Ces tendances dépendaient de l'idée fondamentale que se faisaient les auteurs du mode d'action du dicoumarol . Alors que certains pensent que l'action physiologique est liée à la présence d'un groupement fonctionnel (50), d'autres ont cru pouvoir établir qu'une configuration spatiale est à la base des résultats physiologiques observés (60 bis) . D'autre part, du fait que le dicoumarol peut être considéré comme une véritable antivitamine K , obtenue par doublement moléculaire, on a essayé de voir si le doublement moléculaire dans la famille des vitamines K artificielles (phticol, méthyl-3 naphtoquinone-1.4) ne produisait pas également une action physiologique (60 bis).

Enfin , les théories de l'isostérie, de l'isomorphisme et des cycles potentiels (60 bis) ont également joué un rôle non négligeable dans l'élaboration de nouveaux composés.

#### Composés déjà essayés physiologiquement.

Pour les détails sur ces composés , on se référera à la thèse de M. MOLHO (en cours de publication). Voir aussi les travaux originaux suivants:

35, a, b, c, d; 46b; 50; 58; 60bis; 65; 67; 73; 83bis; 86 b, c; 88 a

On peut les diviser en quatre grands groupes :



1°)- Les systèmes doubles symétriques apparentés au dicoumarol

A l'intérieur de ce paragraphe, on peut encore distinguer:

- A/ - les esters sur l'hydroxyle en 4 du dicoumarol
- B/ - les époxydes
- C/ - Systèmes dérivés du dicoumarol par modification du pont, soit:
  - a) Par ramification.
  - b) Par modification de la longueur du pont
- D/ - Les produits de substitution sur les noyaux benzéniques du dicoumarol

2°)- Les systèmes doubles symétriques différents du dicoumarol

- A/ - Les dilactones
- B/ - Systèmes dérivant du dicoumarol par isostérie
- C/ - Systèmes obtenus par doublement moléculaire de vitamines K artificielles

3°)- Systèmes doubles à symétrie imparfaite - dérivant soit de de la série naphtoquinonique, soit de la série de l'hydroxy-coumarine.

4°)- Systèmes sans symétrie. Ceux-ci peuvent à leur tour se diviser en deux groupes principaux:

- A/ - Les systèmes dérivant des hydroxy-4 coumarines par isostérie
- B/ - Systèmes rattachés au groupe des hydroxy-4 coumarines substitués en 3
  - a) Les dérivés halogénés
  - b) Les dérivés alcoylés en 3

C'est donc dans ce groupe que se placent des substances que nous avons synthétisés.

Résultats obtenus.

Les renseignements que nous exposons ici, nous ont été communiqués par M. le Commandant Moraux, que nous voulons vivement remercier ici d'avoir examiné certaines de nos substances du point de vue biologique.

1°) - Méthode utilisée : La conduite des essais physiologiques a été déjà décrite à plusieurs reprises (65,66)

Les animaux utilisés sont des lapins de 1,5 à 2,5 kg. nourris d'avoine et de son, sans verdure. Les produits sont administrés avant le repas du soir "per os" en solution de 1 à 2 cm<sup>3</sup> d'huile de germe de maïs décolorée. Le sang est prélevé par ponction cardiaque le matin (2,5 cm<sup>3</sup> par jour). On le mélange immédiatement à 0,25 cm<sup>3</sup> d'une solu-



tion de citrate de sodium à 4 %. Après centrifugation de 5 minutes, on effectue successivement sur le plasma citraté :

- 1°- La courbe cinétique électrophotométrique de coagulation de P. Meunier (63), qui renseigne qualitativement et de façon précise sur le degré d'activité du produit essayé.
- 2°- La détermination du temps de prothrombine de Quick (77), moins sensible, mais permettant éventuellement, pour des abaissements assez importants de la teneur de prothrombine, de calculer de façon précise cette teneur.

2°)- Résultats : Des essais actuellement en cours au laboratoire, nous extrayons les premiers résultats suivants :

Le phényl-3 hydroxy-4 coumarine présente une activité physiologique égale au 1/10<sup>e</sup> de celle du dicoumarol . L'introduction d'un substituant CH<sub>3</sub> aux positions 6 & 7 fait subir à cette activité une baisse sensible, par contre le même CH<sub>3</sub> en position 8 enlève définitivement toute action hypoprothrombinémiante.

## CONCLUSIONS -

Tout d'abord, il semble que l'activité antivitaminique K soit liée étroitement à la possibilité d'existence d'une tautomérie céto-énolique , ainsi que l'ont établi Meunier et Mentzer en prouvant l'inactivité biologique des formes bloquées. Cependant, à ces conditions indispensables, s'ajoutent celles concernant plus particulièrement la structure des hydroxy-4 coumarines.

D'après les résultats physiologiques observés, on a vérifié certaines conclusions de l'école américaine (73) suivant lesquelles la présence de substituants sur le noyau benzénique d'une hydroxy-4 coumarine diminue sensiblement l'activité antivitaminique K.

D'autre part, cette même action est au contraire exaltée lorsque la chaîne latérale en position 3 présente une fonction carbonyle en  $\gamma$  du noyau pyronique.

## 2ème Partie : ESSAI SUR LES VÉGÉTAUX

Quelques unes des hydroxy-4 coumarines que nous avons synthétisées ont été essayées biologiquement comme facteurs d'inhibition de la germination puis de la croissance des tiges et des racines, en vue d'élucider l'action de ces substances et de la position de divers



substituants sur l'allure du phénomène . Ces travaux, les premiers entrepris avec des hydroxy-4 coumarines , sont inspirés de diverses autres études sur la coumarine ordinaire (39). (\*)

### Test utilisé .

Parmi les différents tests utilisés pour essayer ces substances (germination , croissance des tiges, croissance des racines) nous ne retiendrons que le test de la croissance des racines . Les graines (blé) sont immergées, puis sont placées à plat sur un papier filtré mouillé. Elles germent. Quand les racines ont de 5 à 10 mm de longueur, on les place sur un support de liège percé, pouvant contenir 25 graines par lot de façon à ce que la racine passant par le trou baigne dans la solution située au-dessous . Elle est constituée principalement par la solution de Knopp, dans laquelle l'hydroxy-4 coumarine est dissoute sous forme de son sel de sodium, à la concentration de  $10^{-4}$  moléculaire.

Cette technique est la seule qui, dans ce cas, donne des résultats. L'immersion préalable dans une solution de la coumarine à étudier , puis le transfert sur une solution constituée uniquement du milieu de Knopp (dilué au 1/2) ne donne en effet aucune différence sensible avec un lot témoin, immergé 24 heures à l'eau, puis placé dans la solution.

Les racines sont alors mesurées par rapport au témoin.

### Résultats -

Pour ce test on a essayé les substances les plus actives à l'intérieur de différents groupes, ainsi qu'elles ont été définies par les autres essais biologiques . Les produits ci-dessous ont été expérimentés :

1er groupe ; dérivés de la méthyl-3 hydroxy-4 coumarine; la méthoxy-6 méthyl-3 hydroxy-4 coumarine , le dicoumarol, considéré comme un substituant de la méthyl-3, pour lequel on a pris comme masse moléculaire la portion méthylène-3 hydroxy-4 coumarine, afin de pouvoir la comparer avec les autres substances du même groupe et enfin la benzo-6.7 méthyl-3 hydroxy-4 coumarine.

2°groupe : phényl-3 hydroxy-4 coumarine et ses dérivés hydroxylés sur le noyau en 7 et 6 et méthoxylés en 7

---

(\*) Les précisions suivantes nous ont été aimablement communiquées par M. Netien et Lacharme qui ont bien voulu se charger des essais biologiques. Qu'ils en soient ici vivement remerciés ( pour plus de détails, on se réfèrera à la thèse de Doctorat en Pharmacie de M. Lacharme, sous presse.



3° groupe : Les autres dérivés de la phényl-3 hydroxy-4 coumarine substitués par des radicaux alcoyle sur le noyau (méthyl-6, diméthyl-5.7, diméthyl-5.8, benzo-7.8, benzo-6.7, et benzo-5.6).

4° groupe : la (naphtyl-1)-3 hydroxy-4 coumarine et ses dérivés substitués sur le noyau par un méthyl-7, un benzo-7.8 et un benzo-6.7.

Les résultats représentent la longueur des racines des graines traitées par les solutions de la substance envisagée à une concentration de  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  moléculaire par rapport à celles des témoins, prises comme étant égales à 100 %.

TABLEAU VIII

| substances essayées                  | Concentrations         | résultats                |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| 1- Naphtyl)-3 hydroxy-4 benzo-6.7 c. | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | inhibition totale<br>35% |
| Phényl-3 hydroxy-4 benzo-6.7 c.      | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | inhibition totale<br>86% |
| Coumarine                            | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | 17%<br>100%              |
| Méthyl-3 hydroxy-4 méthoxy-7 c.      | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | 20,5%<br>82,5%           |
| Dicoumarol                           | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | 21 %<br>81 %             |
| (Naphtyl-1)-3 hydroxy-4 coumarine    | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | 26 %<br>100 %            |
| Méthyl-3 hydroxy-4 coumarine         | $10^{-4}$<br>$10^{-5}$ | 75 %<br>88 %             |

### CONCLUSIONS -

De ces résultats ainsi que de ceux qui figurent dans la thèse de M. Lacharme les remarques suivantes peuvent être déduites :

1°)- La fixation de l'hydroxyle en position 4 a pour effet tout d'abord une facilité plus grande de dissolution grâce à la formation de dérivés sodés très solubles dans l'eau. Quant au rapport







## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

- - - - -

Nous allons maintenant brièvement résumer les principaux points de ce travail.

En ce qui concerne la synthèse malonique :

1°-Pour obtenir les hydroxy-4 coumarines par condensation des phénols avec les esters maloniques substitués, il est nécessaire d'éliminer constamment du milieu réactionnel l'alcool formé au cours de la réaction, ce qui permet à la fois de réduire les temps de contact et d'atteindre des rendements sensiblement quantitatifs.

2°-Ce mode de condensation, qui ne présente pas de réactions secondaires, est le seul qui permette l'obtention directe et rapide des polyhydroxy coumarines sans qu'il soit nécessaire de protéger les fonctions phénoliques, soit par méthylation, soit par acétylation.

3°-Par contre, il est limité aux malonates substitués en raison de la forme spatiale de ces molécules, forme favorable à la réaction; les malonates non substitués, de structure moins figée, n'ont, jusqu'à présent, montré aucune aptitude réactionnelle.

4°-La méthode malonique est une voie d'accès générale aux hydroxy-4 coumarines substituées sur le noyau benzénique et en position 3. Par la simplicité des produits de départ et des manipulations, cette technique évite les inconvénients des méthodes classiques, à savoir, les différents stades de préparation et la difficulté d'accès des matières premières.

A côté de ces conclusions concernant plus spécialement la synthèse des hydroxy-4 coumarines par voie malonique nous signalerons:

5°-Une nouvelle technique de méthylation directe de l'acide résorcylique en méthoxy-4 salicylate de méthyle au moyen du sulfate de méthyle en milieu méthylique. Le rendement de l'estérification de l'acide méthoxy-4 salicylique a pu être portée à 85% de la théorie contre 20% dans les anciennes méthodes.

6°-Il a été possible d'établir que, dans la transposition de Fries sur les phénols disubstitués, la facilité de réarrangement est fonction à la fois de facteurs stériques spatiaux (dépendant de la nature du radical acyle) et de facteurs stériques électroniques (dépendant de la position des substituants).

7°-Les coumarines préparées par les méthodes de référence se sont



montrées identiques à celles synthétisées par voie malonique. Seuls les produits de condensation à partir du xylénol-1.3.4 et à partir du naphтол-2 ont conduit à des dérivés différents.

8°-Les essais biologiques sur différents tests végétaux ont montré que les propriétés inhibitrices des hydroxy-4 coumarines sont fonction du nombre de noyaux présents dans la molécule . Plus ce nombre augmente, plus l'inhibition est forte . En particulier la (naphtyl-1)-3 hydroxy-4 benzo-6.7 coumarine a montré à ce point de vue des propriétés intéressantes : c'est parmi les coumarines jusqu'ici décrites dans la littérature celle dont l'action phyto-inhibitrice est la plus élevée. Son action "herbicide" mérite d'être étudiée plus à fond.

9°-Liste des substances non décrites dans la littérature.

En plus des 28 nouvelles hydroxy-4 coumarines et de 20 dérivés acétylés en position 4 (signalés p.19 et 20 ), les corps suivants ont été synthétisés :

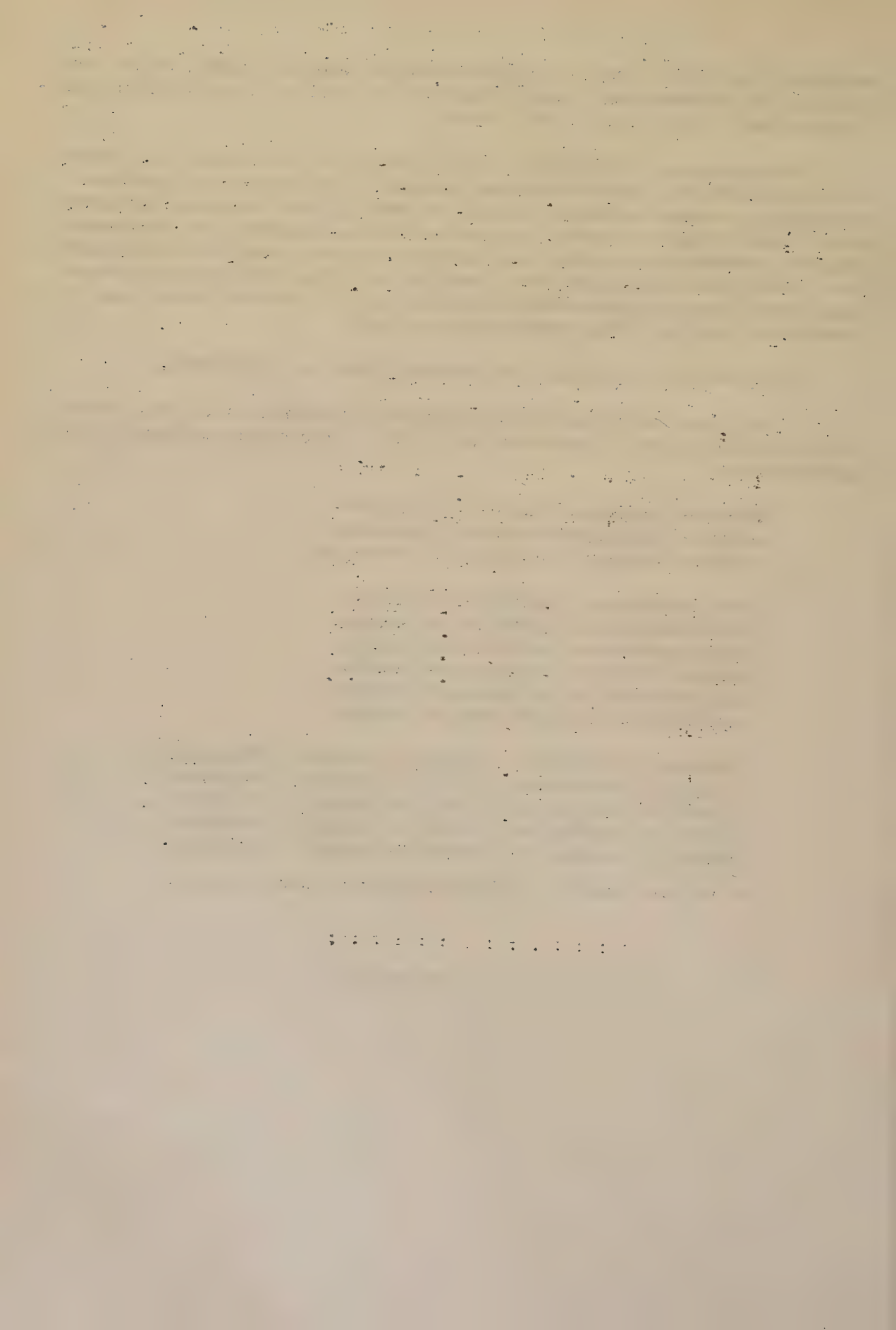
Phényl-3 hydroxy-4 benzo-5.6 coumarine,  
méthyl-3 hydroxy-4 benzo-5.6 coumarine,  
phényl-3 hydroxy-4 diméthyl-6.7 coumarine,

Phénylacétate de diméthyl-2.3 phényle,  
phénylacétate de diméthyl-2.4 phényle,  
phénylacétate de diméthyl-2.5 phényle,  
phénylacétate de diméthyl-3.4 phényle,  
phénylacétate de diméthyl-3.5 phényle,  
phénylacétate de dichloro-2.4 phényle,

(Hydroxy-2 diméthyl-3.4 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  
(Hydroxy-2 diméthyl-3.5 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  
(hydroxy-2 diméthyl-4.5 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  
(hydroxy-2 diméthyl-4.6 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1,  
(hydroxy-5 diméthyl-3.6 phényl)-1 phényl-2 éthanone-1.

et les dinitro-2.4 phénylhydrazones de ces cétones .

100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0%



## B I B L I O G R A P H I E

- (1) Amiard G. et A. Allais - Bull. Soc. Chim. 1947, 14, 512
- (2) Anand N. et K. Venkataraman - Proc. Ind. Acad. Sci. 1948, 284, 151-9  
Chem. Abs. 1949, 43, 3414
- (3) Anantakrishnan S. - Current Sci. India 1947, 16, 141-4  
Chem. Abst. 1948, 42, 99
- (4) Anschütz R. - Ber. 1903, 36, 465
- (5) Anschütz R. et Coll. - Ann. 1909, 367, 169-263  
" " , 368, 23-52
- (6) Arndt F., L. Loewe, H. Un et E. Ayça - Ber. 1951, 84, 319-329
- (7) Arndt F., H. Scholtz et E. Frobel - Ann. 1955, 521, 111
- (8) von Auwers K. - Ber. 1915, 48, 90; et Borsche - Ibid. 1708
- (9) von Auwers K., H. Bundesmann et F. Wieners - Ann. 1926, 447, 162
- (10) von Auwers K. et E. Janssen - Ann. 1930, 483, 44
- (11) von Auwers K. et W. Mauss - Ann. 1928, 460, 240
- (12) Baddeley G. - J. Chem. Soc. 1943, 273-4
- (13) Baltzly R. et A. Bass. - J. Chem. Soc. 1933, 55, 4292-4
- (14) Bauer K. et F. Schroder - Arch. Pharm. 1921, 259, 53-59  
Chem. Abs. 1921, 15, 2856
- (15) Baumgarten P. et W. Kargel - Ber. 1927, 60, 832
- (16) Bistrzycki A. et S. von Kostanecki - Ber. 1885, 18, 1985
- (17) Blatt A. in "Organic Reactions", vol. 1, p. 343-369, J. Wiley-New-York 1942
- (18) Blicke F. et O. Weinkauff - J. Am. Chem. Soc. 1932, 54, 330
- (19) Boyd J., A. Robertson et W. Whalley - J. Chem. Soc. 1948, 174-6
- (20) Brown W., A. Widiger et N. Letang - J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 2597-2601
- (21) Camps R. - Arch. Pharm. 1899, 237, 659-91  
Chem. Zentr. 1900, 1, 426
- (22) Cazeneuve P. - Bull. Soc. Chim. 1896, (3), 15, 73-82
- (23) Chadha T., H. Mahal et K. Venkataraman - J. Chem. Soc. 1933, 1459
- (24) Cheema U. et K. Venkataraman - J. Chem. Soc. 1931, 2376 et 1932, 918
- (25) Cocker W. - J. Chem. Soc. 1946, 36-9
- (26) Cox R. et S. Mc Elvain - Org. Synthesis 1937, 17, 54
- (27) Demarçay E. - Ann. Chim. Phys. 1880, (5), 20, 433-503
- (28) Diepolder E. - Ber. 1909, 42, 2918
- (29) Eistert B. - "Tautomérie et Méso-mérie", 1 vol. 202 p. Presses Universitaires de France 1949
- (30) Eykman - Chem. Weekblad, 1904, 1, 453
- (31) Fabre R. - Ann. Chim. Phys. 1922, (9), 18, 77
- (32) Fournau E. et V. Nicolitch - Bull. Soc. Chim. 1928(4), 43, 1239
- (33) Fries K. et G. Fink - Ber. 1908, 41, 4271
- (34) Fries K. - Ber. 1921, 54, 709
- (35) Fucik K. et Coll. a) Bull. Soc. Chim. 1949, 16, 99-100  
b) id. id. , 609-610  
c) id. id. , 626-8
- (36) Ghosh K. - J. Ind. Chem. Soc. 1947, 24, 321-2  
Chem. Abst. 1948, 42, 5908
- (37) Ghosh K. et K. Venkataraman - J. Chem. Soc. 1954, 515
- (38) Gomberg M. et L. Johnson - J. Am. Chem. Soc. 1917, 39, 1687



- [39] Goodwin R. et K.Taves, - J.Am.Botany 1950, 37, 3, 224-232
- [40] Graebe C. et E. Martz - Ann. 1905, 340, 213
- [41] Grimm H.-Z.Elektrochem. 1925, 31, 474
- [42] Gulati K., S.Seth et K.Venkataraman- J.Prakt.Chem.1933, 137, 47-52
- [43] Heilbron I. et D.Hill - J. Chem.Soc. 1927, 1705-8
- [44] von Hemmelmayr - Monatsh. 1913, 14, 365
- [45] Hoesch K.-Ber.1915, 48, 1122
- [46] Huebner C. et K.P. Link - a) J.Am.Chem.Soc.1944, 66, 556  
b) id. 1945, 67, 99
- [47] Hultquist M. - USP 2.439.302 (1948)  
Chem.Abst.1948, 42, 5051
- [48] Hultquist M. - USP 2.449.038 (1948)  
Chem. Abst.1949, 43, 693
- [49] Imoto M. - J.Chem.Soc. Japan 1937, 58, 932-4  
Chem. Abst. 1938, 32, 534
- [50] Jansen K. et Jensen K. - Z.Physiol. Chem. 1942, 287, 70
- [51] Johnson T. et F.Lané - J.Am.Chem.Soc.1921, 43, 357
- [52] Jones G., Mackensie, A. Robertson et W.Whalley - J.Chem.Soc.1949, 562-9
- [53] Kailan A. - Monatsh, 1903, 28, 675
- [54] Kolbe H. - Ann.1860, 113, 125
- [55] von Kostanecki S. et J.Tambor - Ber. 1895, 28, 2305
- [56] Lederer H.- J. Prakt.Chem. 1932, 135, 49-56
- [57] Marasse S.- D.R.P. 78708 (1894)- Frdl (1894-1897), 4, 152
- [58] Mentzer C.- "Recherches chimiques sur quelques nouvelles substances capables de modifier le taux de prothrombine", Thèse de Sciences, Paris 1947.
- [59] Mentzer C. et P. Meunier - Bull.Soc.Chim. 1943, 10, 356
- [60] Mentzer C. et P. Meunier - Bull.Soc.Chim. 1944, 11, 302-5
- [60bis] Mentzer C. et P. Meunier - Bull.Soc.Chim.Bio.1948, 30, 872-91
- [61] Mentzer C., D. Molho et P. Vercier - Bull.Soc.Chim.1949, 16, 749-54
- [62] Mentzer C. et P. Vercier - C.R.Ac.Sc. 1951, 252, 1674-6
- [63] Meunier P. - C.R.Ac.Sc. 1940, 211, 668
- [64] Meunier P. et C. Mentzer - C.R.Ac.Sc. 1942, 215, 259-61
- [65] Meunier P., C. Mentzer et Coll.- Bull.Soc.Chim.Bio.1943, 25, 379-392
- [66] Meunier P., C. Mentzer et Coll.- Helv.Chim.Acta, 1946, 29, 1291  
Bull.Soc.Chim.Bio. 1945, 27, 371
- [67] Meunier P., C.Mentzer et D.Molho- C.R.Ac.Sc. 1947, 224, 1666-7
- [68] Mills W. et I.Nixon - J.Chem.Soc.1930, 2510
- [69] Mouton M. - "Application de la 2-4 dinitrophénylhydrazine à l'essai de quelques préparations galéniques", Thèse de Sciences, Paris, 1958.
- [70] Müller A. et Coll.- Monatsh. 1949, 80, 232-4  
id. 1950, 81, 174-8
- [71] Niederl J. et P. Weiss - J.Am.Chem.Soc.1948, 70, 2894-6
- [72] Nierstein H. et D. Clibbens - Org.Synth. 1950, 10, 94
- [73] Overman R., M. Stahmann, C. Huebner, etc. et K.P.Link - J.Biol.Chem.  
1944, 153, 5-24  
Chem. Abst.1944, 38, 5731 - J. Biol.Chem.1943, 147, 463-474-  
Brit.580.084
- [74] Pauly H. et K. Lockemann - Ber.1915, 48, 28-32
- [75] Prévost C. et A. Kirmann- Bull.Soc.Chim. 1931, (4), 49, 194-245
- [76] Price C. - "Reactions at carbon-carbon double bonds" - 1 vol.120 p.  
Interscience publishers, New-York 1946.



- 77) Quick A. - Am.J. of Physiol. 1937, 118 , 260  
J.Biol. Chem. 1945, 161, 33-44
- 78) Rao M., C. Srikanthia et M. Iyengar - J. Chem. Soc. 1925, 127, 558
- 79) Robertson A. - J. Chem. Soc. 1950, 895
- 80) Rosenmund K., et W. Schnurr - Ann.1928, 460, 56
- 81) Senhofer C. et C.Brunner -Ber.Akad. Wien 1880, 11 , 506
- 82) Shelton R. et M. van Campen - USP 1944, 2.349.765  
Chem.Abst.1945, 39, P 1177
- 83) Smith L. et J.Opie - J.Org.Chem.1941, 6 , 427
- 83bis) Smith C., R. Fradkin et M. Lackey - Proc.Soc.Exper.Biol.Med.  
1946, 61 , 398
- 84) Sonn A. - Ber.1907 , 50 , 1292-1305
- 85) Späth E., A.Simon et J. Lintner - Ber.1936, 69B , 1656,1664
- 86) Stahmann M., I. Wolff et K.P. Link  
a) J.Am.Chem.Soc. 1943, 65, 2285-7 - Brit.578.589 (1946)  
Chem. Abst.1947, 41, 2443 - USP 2.465.293 et 2.471.047 (1949)  
Chem. Abst.1949, 43, 6671  
b) J.Am.Chem.Soc. 1943, 65, 2288-92  
c) id. id. , 2292-93
- 87) Stahmann M., C. Huebner et K.P.Link- J.Biol.Chem.1941, 138, 513-527
- 88) Stahmann M., M. Ikawa et K.P. Link-  
a) J.Am.Chem.Soc. 1944, 66, 900-902 - USP 2. 427.578 (1947)  
Chem.Abst. 1948, 42 , P 603  
b) J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 902-6
- 89) Stoughton R.- J. Am. Chem. Soc. 1935, 57 , 202
- 90) Szekeres L. et B. Karsay - Gazz.Chim.Ital. 1947, 77 , 471-3
- 91) Tarbell T. et P. Fanta- J. Am. Chem. Soc. 1943, 65 , 2169-74
- 92) Tarbell T. et J. Wilson - J.Am. Chem.Soc. 1942, 64 , 1066-70
- 93) Tiemann F. et A. Parrisius- Ber.1880, 13 , 2576
- 94) Ullmann F. et P. Wenner - Ber. 1900, 33, 2476
- 95) Urbain G. et C. Mentzer - Bull.Soc.Chim. 1944, 11 , 171
- 96) Vercier P., D. Molho et C. Mentzer - Bull.Soc.Chim.1950, 17, 1248-53
- 97) Wang S. et M. Hu - J.Chinese Chem.Soc.1943, 10, 1097  
Chem. Abst. 1945, 39 , 512
- 98) Ward, Blenkinsop et C° - Brit.605.999 (1948)-USP 2.449.162 (1948)  
Chem.Abst. 1949, 43 , 693
- 99) Wheland G.- "The theory of resonance"- 1 vol.316 p.  
J.Wiley - New-York 1944
- 100) Wildi B. - J. Org.Chem. 1951, 16 , 407-11
- 101) Wislicenus W.- Ber. 1886, 19 , 5225
- 102) Witt O. et O. Braun - Ber. 1914, 47 , 3217.

==::==::==::==::==::==::==::==::==::==



# TABLE DES MATIERES

|                                                        | <u>Pages</u> |
|--------------------------------------------------------|--------------|
| INTRODUCTION .....                                     | 6            |
| HISTORIQUE .....                                       | 7            |
| <u>CHAPITRE I : CONDENSATIONS MALONIQUES -</u> .....   | 10           |
| 1° partie - Considérations générales .....             | 10           |
| -notions théoriques .....                              | 10           |
| -évolution des techniques .....                        | 11           |
| -composés synthétisés .....                            | 17           |
| 2° partie - Facteurs influençant la réaction .....     | 21           |
| -facteurs dépendant de la loi des masses.....          | 21           |
| -influence des substituants .....                      | 22           |
| -influence de la substitution du malonate.....         | 32           |
| 3° partie - Théorie de la réaction .....               | 33           |
| Partie Expérimentale .....                             | 39           |
| <u>CHAPITRE II : PREUVES DE STRUCTURE -</u> .....      | 59           |
| 1° partie - Obtention des matières premières .....     | 61           |
| -les acides orthoxy-benzoïques .....                   | 61           |
| -les orthoxy-cétones .....                             | 64           |
| 2° partie - Vérification de structure .....            | 79           |
| -méthode d'Anschütz .....                              | 79           |
| -méthode de Pauly-Lockemann .....                      | 80           |
| -méthode de Sonn .....                                 | 82           |
| -méthode de Boyd-Robertson.....                        | 83           |
| Partie Expérimentale .....                             | 89           |
| <u>CHAPITRE III : PARTIE BIOLOGIQUE</u> ..             | 109          |
| 1° partie - Essais sur les animaux de laboratoire..... | 109          |
| 2° partie - Essais sur les végétaux .....              | 111          |
| CONCLUSIONS GENERALES .....                            | 115          |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                    | 117          |
| TABLE DES MATIERES .....                               | 120          |



DEUXIEME THESE

- PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE -

" Application du carbone radioactif à l'étude du mécanisme  
des fermentations "

VU :

Les Membres du Jury ,

M.M. M.PRETTRE

C.MENTZER

J.COLONGE

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences  
de LYON ,

R.DOUIV

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 24 Janvier 1952

Le Recteur,  
Président du Conseil de l'Université

A. ALLIX





